

U Rumpf

Mainz 1966



Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

Direktor: Professor Dr. R. Duesberg

DAS PRÄLEUKÄMISCHE STADIUM
BEI CHRONISCHEN LEUKÄMIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Ursula Kumpf
aus Mainz

Mainz
1966

Dekan:

Professor Dr.G.W.Korting

Referent:

Professor Dr.L.Friederici

Korreferent:

Professor Dr.R.Duesberg

Tag der mündlichen Prüfung: 16.Februar 1966

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	Darstellung einiger Leukämieformen und leukämoider Reaktionen	
1)	Allgemeiner Teil	
a)	Einleitung und geschichtliche Daten	1
b)	Allgemeine Bemerkungen zu Leukämien: Definition und Ätiologie, einschließlich zweier Krankengeschichten	4
2)	Spezieller Teil	
a)	Das klinische Bild und die Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie	26
b)	Die eosinophile myeloische Leukose, einschließlich einer Krankengeschichte	38
c)	Die myeloische Basophilenleukose	43
d)	Die myeloische Megakaryocytenleukose	44
e)	Die myeloische Monocytenleukämie	45
f)	Das klinische Bild und die Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie	47
g)	Leukämoide Reaktionen, einschließlich einer Krankengeschichte von einem Fall mit myeloischer Reaktion	72
II.	Kasuistische Mitteilung über "Leukocytosen unbekannter Genese" im präleukämischen Stadium	
	Bericht von zwei Fällen	88
III.	Wiedergabe von in der Literatur veröffentlichten Fällen	
1)	mit Leukocytose im Frühstadium der Leukämie	
2)	mit besonderen klinischen Erscheinungen	141
IV.	Abschließende kritische Stellungnahme	252
V.	Zusammenfassung	256

Anhang: Literaturverzeichnis

Vor mehr als einem Jahrhundert wurde man bereits auf das Krankheitsbild der Leukämie aufmerksam, welches zunächst nur als "Weißblütigkeit" bezeichnet wurde. Es ist bemerkenswert, daß man mit den damaligen Hilfsmitteln aber schon bald verschiedene Formen dieser Erkrankung unterscheiden konnte. So entstand aus der Vielfalt der Beobachtungen anfangs eine Nomenklatur, die einzelne Krankheitssymptome recht gut wiedergab; jedoch wurden häufig die nach heutigen Gesichtspunkten in Grundzügen ähnlichen Erscheinungen als verschiedene Krankheitsformen aufgefaßt, und umgekehrt wurden Krankheitsbilder, die wir heute auf Grund ihrer unterschiedlichen Pathogenese und morphologischen Veränderungen trennen müssen, unter einem Sammelbegriff eingeordnet. Eine richtige Gliederung konnte später nach Klärung der einzelnen Krankheitsbilder vorgenommen werden; jedoch scheint noch nicht bei allen Autoren eine Einigkeit über die Pathogenese einzelner Sonderformen der Leukämie zu bestehen, woraus in solchen Fällen eine unterschiedliche Nomenklatur resultiert.

Trotz vielfältiger Beobachtungen bei Tierleukosen und immer neuen Spekulationen über einen möglichen Krankheitserreger kennen wir die Ursachen für die leukämischen Erkrankungen bis heute noch nicht. Es ist jedoch anzunehmen, daß man dieser Frage gerade in den letzten Jahren sehr nahe gekommen ist, wozu die Entwicklung neuer Hilfsmittel und ganz allgemein die Fortschritte auf dem Gebiet der Mikrobiologie, Virologie, Zytologie oder der Immunologie entscheidend beigetragen haben. Es ergibt sich nun zwangsläufig, daß die heute angewandten Mittel in der Therapie der Leukämien auch nur eine vorübergehende symptomatische Besserung und Remission im Ablauf des Krankheitsgeschehens herbeiführen können, ohne eine endgültige Heilung zu erzielen. Eine wirklich erfolgreiche Therapie müßte dort ansetzen, wo es um die Vernichtung des Krankheitserregers geht, sofern ein solcher existiert; die natürlichen Abwehrkräfte des menschlichen Organismus allein reichen offenbar nicht aus, um einen möglichen Erreger zu hemmen oder sogar zu zerstören.

Vorwiegend in den Handbüchern der Inneren Medizin und der Hämatologie (genauere Angaben siehe Literaturverzeichnis) wurden Geschichte, Pathogenese, Symptomatologie und Therapie der Leukosen nach den heutigen Erkenntnissen studiert und

sollen in einem kurzen Überblick wiedergegeben werden. Dabei werden nur die wichtigsten Tatsachen erwähnt, und aus den zahlreichen Erkrankungen des leukopoetischen Systems nur die chronischen Leukämien sowie die leukämoiden Reaktionen herausgegriffen, die mit dem Thema dieser Arbeit in Zusammenhang stehen.

Geschichtliche Daten

An erster Stelle der Autoren, die sich um die Erforschung der Leukämien verdient gemacht haben, ist RUDOLF VIRCHOW zu nennen. Die ersten Beobachtungen über dieses Krankheitsbild machte er im Jahre 1845; in der Medizinischen Zeitung von 1846 legte er in seiner zweiten Veröffentlichung unter dem Titel "Weißes Blut und Milztumoren" zum erstenmal deutlich dar, daß zwischen Vermehrung der Leukocyten einerseits und abnormer Vergrößerung der Milz andererseits ein echter Zusammenhang besteht. Damit richtete sich Virchow gegen die Behauptung des englischen Arztes BENNET, der unter der sogenannten "Weißblütigkeit" keinen pathologischen Zustand im Sinne einer echten Systemerkrankung verstand, sondern diese als rein reaktives Geschehen betrachtete und mit dem Namen "Pyämie" belegte. Aus der heutigen Sicht ist dazu zu bemerken, daß die Ergebnisse beider Autoren einen wahren Kern enthielten, da wir einerseits die Wucherung des Milzgewebes als eine Ursache für die Vermehrung der Leukocyten in der Peripherie kennen und andererseits reaktive Leukocytosen bei zahlreichen Grundkrankheiten beobachten können.

Im Jahre 1850 hatte Virchow bereits zwei verschiedene Formen der Leukämien erkannt und trennte die "lymphatische Leukämie" von einer "lienalen Leukämie" ab. Die ersten klinischen Beobachtungen wurden in England im Jahre 1846 von FULLER und 1850 von BENNET und in Deutschland 1851 von VOGEL gemacht. FRIEDRICH brachte im Jahre 1857 die erste Veröffentlichung über einen Fall mit acuter lienaler Leukämie. Auf eine bedeutende Neuerkenntnis konnte NEUMANN 1870 aufmerksam machen, als er bei der "lienalen Leukämie" die pathologischen Veränderungen des Knochensystems durch grau-grüne Verfärbung des Markes feststellte. Er schuf deshalb einen dritten Krankheitsbegriff, den der "myelogenen Leukämie". Die endgültige Trennung in

lymphatische und myeloische Leukämie konnte vorgenommen werden, nachdem es mit Hilfe von der von EHRLICH (1877) entwickelten Färbetechnik gelungen war, die beiden Hauptformen der weißen Blutkörperchen zu unterscheiden. Die noch heute gültige Einteilung der damals bekannten Formen wurde 1891 von SCHILLING gegeben. Eine weitere Differenzierung der Blutzellen wurde später von GRAFITZ, PAPPENHEIM, NAEGLI (1900) u.a. vorgenommen.

Im Jahre 1860 entdeckte COHNHEIM, daß bei einigen Erkrankungen die Lymphdrüsen in der gleichen Weise wie bei der lymphatischen Leukämie verändert sind, ohne daß sich aus dem peripheren Blutbild eine pathologische Veränderung erkennen läßt. Diese Erscheinung belegte er mit dem Namen "Pseudoleukämie", unter welchem Sammelbegriff sich mehrere verschiedene neoplastische Erkrankungen des lymphopoetischen Systems und die sogenannten "aleukämischen" Formen verbargen. BISCHOFF beschrieb im Jahre 1861 den ersten Fall einer Leukämie im Kindesalter. Die frühesten Berichte über medulläre bzw. aleukämische Verlaufsformen der Leukämien stammen von WALZ (1899), KÖRMÖCZI (1899), DENNIG (1901) und PAPPENHEIM (1902/06/07/08 1909/10/12). Die Erstbeschreibung eines Lymphosarkoms erfolgte 1893 durch KUNDTAT, und die heute noch in ihrer Bedeutung unstrittene monocystenleukämie wurde als selbständige Blutkrankheit bereits 1913 von RESCHAD und SCHILLING entdeckt. Die Ergebnisse von den zytologischen Untersuchungen des Knochenmarks durch HIRSCHFELD (1898-1912) und NAEGLI (1900-1913) waren ein weiterer sehr wichtiger Beitrag in der Erforschung der pathologischen Veränderungen bei Leukämien.

Bis dahin waren die Grundzüge in der Symptomatologie erkannt worden, so daß es dann im wesentlichen von der Neuentwicklung besserer Arbeitsmethoden und Hilfsgeräte abhing, genauere Unterscheidungen zu treffen und noch andere Erkrankungen des leukopoetischen Systems zu erkennen.

Nachdem man das Wesen der Leukämien weitgehend erfaßt hatte, wandte man sich der Frage nach ihrer Pathogenese zu. Die Beobachtung, daß hyperplastische Systemerkrankungen und Wucherungen von weißen Blutkörperchen sich nebeneinander entwickeln und zu verschiedenen Krankheitsbildern führen können, gab den Anstoß, im Tierexperiment die ursächlichen Faktoren zu erforschen.

Obwohl man wußte, daß diese experimentell gefundenen Ergebnisse nicht unmittelbar auf das Geschehen im menschlichen Organismus zu übertragen waren, konnte man daraus wertvolle Hinweise erhalten.- Trotz der weitgehenden Klärung der Pathogenese der Leukämien kann noch keine Antwort auf die Frage nach ihrer Ätiologie gegeben werden. Die beiden Hypothesen, die heute als am besten fundiert erscheinen, sind folgende: 1) Die Leukämien werden durch Viren ähnlich denen der Tierleukosen verursacht. 2) Die Leukämien beruhen auf der Entwicklung abartiger Chromosomen. Diese beiden Theorien werden weiter unten etwas genauer erörtert.

Allgemeine Bemerkungen zu Leukämien

Definition nach HEILMEYER:

"Unter Leukämie verstehen wir heute ein Krankheitsbild, das durch eine irreversible Wucherung leukozytärer Zellen in verschiedenen Graden der Reife und der Abartung sowohl in den normalen Bildungsstätten, aber auch außerhalb derselben mit oder ohne Ausschwemmung in das strömende Blut gekennzeichnet ist."

Aus dieser Definition geht hervor, daß es sich hierbei sowohl um eine hyperplastische Systemerkrankung als auch um eine tumorartige Wucherung von Blutzellen mit metastatischer Ausbreitung handelt. Der Verlauf der einzelnen Leukämien kann akut, subakut oder chronisch sein, die Prognose ist in allen Fällen bis heute infaust. Die relativ häufigeren akuten Formen kommen im allgemeinen mehr bei Kindern und die chronischen Formen bei Erwachsenen verschiedener Altersstufen vor, Männer erkranken im ganzen gesehen häufiger als Frauen. In Bezug auf die Erkrankung der Frauen ist zu sagen, daß bei chronisch-lymphatischen Leukämien keine Schwangerschaft möglich ist oder zumindest keine lebensfähigen Kinder geboren werden, wenn ausnahmsweise eine Konzeption möglich war. Bei chronisch-myeloischen Leukämien ist dagegen im allgemeinen eine Gravidität möglich; eine Verschlechterung des Krankheitsbildes gehört dabei zu den Ausnahmen (TSOLOPP), eine Übertragung der Myelose auf das Kind wurde noch nicht beobachtet (WILLIAMS und KUCHARICH). Ganz im Gegensatz hierzu wird eine akute Leukämie durch die Gravidität recht erheblich verschlechtert, besonders direkt nach der Geburt oder bei einer möglichen Schwanger-

schaftsunterbrechung. Die lymphatische Leukämie ist seltener als die myeloische, wobei sie überwiegend bei Männern zu finden ist. (Einzelheiten werden in den entsprechenden Kapiteln wiedergegeben).

Nach neueren Angaben sollen die Erkrankungen an verschiedenen Leukämieformen zugenommen haben. Dazu ist zu sagen, daß sicher die fortschreitende Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten ganz entscheidend dazu beigetragen hat, auch schwierigere Fälle zu klären und so statistisch zu erfassen (KOLLER, 1960). Andererseits muß man bedenken, daß die begünstigenden exogenen Faktoren zunehmenden Einfluß gewinnen, wie weiter unten ausgeführt werden soll. Gerade den chemischen und physikalischen Noxen muß heute eine größere Bedeutung beigemessen werden, so daß sicher auch absolut die Zahl der Leukämiker - wie vergleichsweise die der Krebskranken - im Ansteigen ist.

Die Ätiologie der Leukämien ist bis heute noch nicht geklärt. Trotz zahlreicher Hypothesen und Vergleichsuntersuchungen an Tieren wurde für den Menschen der eigentliche pathogene Faktor noch nicht gefunden. Die Gefahr einer Vererbung der Krankheit ist nach Ansichten HEILMEYERS nicht größer als die bei Infektionskrankheiten, obwohl man sogenannte "Leukämikerfamilien" beobachtet hat; dabei läßt sich wieder eine Parallele zu dem Tumorkommen ziehen, insofern als hier ebenfalls in einigen Familien ein gehäuftes Vorkommen von Carcinomen nicht zu leugnen ist, ohne daß jedoch eine echte Vererbung bisher bewiesen wäre. Neben den weiter unten zu besprechenden exogenen Einflüssen, die wahrscheinlich nur begünstigend und nicht causal wirksam sind, soll hier die Möglichkeit einer Viruserkrankung näher beleuchtet werden.

Bereits im Jahre 1908 gelang es ELLERMANN und BANG, eine Leukämie bei Küken durch Übertragung zellfreier Extrakte hervorzurufen, und somit stellten sie die Behauptung auf, daß ein Virus der auslösende Faktor sei. Seitdem haben verschiedene Forscher offenbar eindeutig bewiesen, daß für die einzelnen Formen von Hühnerleukosen ein Virus als Krankheitserreger anzusehen ist. Eine Beziehung zu den Hühnersarkomen stellten OBERLING und Mit. in den ersten Untersuchungen 1933 und später erneut im Jahre 1954 fest. BURMESTER wies 1946 ein Virus bei verschiedenen Formen der Lymphomatose nach. Besonders J.W. BEARD und Mit. konnten seit 1955

fortlaufend neue positive Ergebnisse vorzeigen. Bei Myeloblastosen der Hühner wiesen sie elektronenmikroskopisch ein Virus nach, das sie auch in seinem morphologischen und zytochemischen Aufbau genauer erforschten und welches ähnlich dem ROUS'schen Sarkomvirus sein soll; dieses Virus konnten sie auch in normalen Knochenmarkszellen züchten und (1957) ganz spezifische Antigenqualitäten feststellen. Weitere elektronenmikroskopische Nachweise von Viren gelangen BERNHARD und Mit. sowie BEAUDRAU 1960 für Myeloblastose, DMOCHOWSKI und Mit. (1959) bei der Lymphomatose, für verschiedene andere Leukämieformen liegen Untersuchungen von HEINE, GRAFFI und Mit. (1957), DE HARVEN und FRIEND (1958), OBERLING (1960) und THORELL (1960) vor.

Das Interesse an experimentell verursachter Mäuseleukämie war jedoch größer, seitdem FURTH und Mit. (1935) gezeigt hatten, daß Anatomie, Physiologie und Pathologie von Mäusen und Menschen sehr nahe stehen, und seitdem die gleichen Autoren erneut die Behauptung aufgestellt hatten, daß die Leukämie beim Menschen gleich der der Mäuse sei. Bei den experimentellen Untersuchungen stellte man fest, daß nicht alle Mäusestämme gleich empfänglich für Leukosen sind und spontan auftretende Leukämien im allgemeinen selten vorkommen (SLYE, 1931; LITTLE, MAC DOVELL, FURTH u.a.). Bei den Mäuseleukämien handelt es sich ebenfalls um verschiedene hämatologische Typen; für Untersuchungen besonders geeignet erschienen die Inzuchtstämme C 58 Black (GROSS, 1956) und der Albinostamm AK (FURTH, 1930-33, GROSS, 1958), bei denen teilweise bis zu 90 % spontan Leukämien auftraten. Weiße Tiere erkrankten dabei im allgemeinen häufiger, wie MERCIER (1937) bei Lymphosarkomen und für andere Leukosen MAC DOVELL und RICHTER (1935) sowie COLE und FURTH (1941) bewiesen. Bei Gonadektomie zeigte sich, daß Testektomie eine Erhöhung (MURPHY, 1944; LAW, 1947 u.a.) und Ovariectomie eine Verminderung der Leukämierate zur Folge hatte (MC ENDY, BOON und FURTH, 1944 u.a.). Die Splenektomie war dagegen ohne Bedeutung (MC ENDY, 1944; LAW und MILLER, 1950).- Nachdem MC ENDY, BOON und FURTH (1944) gezeigt hatten, daß der Thymus bei Mäusen das am meisten leukämisch infiltrierte Organ ist, führten sie Thymektomien an Mäusen durch und bewiesen, daß sich die Zahl der Leukämien dadurch stark verminderte, was von anderen Autoren (LAW und MILLER, 1950) bestätigt wurde. Die Nachkommenschaft war aber wieder gleich anfällig wie nicht operierte Tiere.

(GROSS, 1960). Unterfütterung der Mäuse führte ebenfalls zu einer Abnahme der Leukämien (SAXTON, BOON und FURTH, 1944).

Die Beweise für experimentell erzeugte Leukämiefälle bei Mäusen durch Hormongaben, die üblichen carcinogenen Chemikalien und Jonenstrahlen sind inzwischen so zahlreich (BÜNGELER, 1932; LIGNAC, 1933; GARDNER und Mit., 1937/40/44; FURTH und Mit., 1938/41; KIRSCHBAUM, 1940/53 u.a.), daß sie hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden können.

Die Übertragung von Mäuseleukämien durch Überimpfung von Zellen wurde erstmals 1929 von RICHTER und MAC DOWELL beschrieben, später dann von KORTEVEG (1929), KREBS (1930), FURTH und STRUMIA (1931) u.a. bestätigt. Die Übertragung mit zellfreien Extrakten gelang bei Mäusen jedoch erst im Jahre 1950 durch GROSS (1951), nachdem zahlreiche Versuche anderer Autoren (RICHTER und MAC DOWELL, 1933/39; FURTH und Mit., 1933; BARNES und FURTH, 1937; GROSS und Mit., 1945-49) ergebnislos verlaufen waren. In wiederholten Versuchen konnten GROSS (1951/53/57), WOOLLEY und SMALL (1956), FURTH (1956), DULANEY (1957), HAYS (1958), BERNHARD und GROSS (1959), JULLIEN und RUDATI (1960) u.a. diese erstmaligen Befunde bestätigen.

Ein Virus als Krankheitserreger wurde bei lymphatischen Leukämien von SCHWARTZ und Mit. (1957), DMOCHOWSKI und GREY (1957), MOLONEY (1959), BERNHARD und GROSS (1959) und GROSS (1960) nachgewiesen, während BERNHARD und GUÉRIN (1958) sogar 3 verschiedene Viren (oder 3 Formen einer Art?) im Elektronenmikroskop fanden. Bei myeloischen Leukämien der Maus konnte ebenfalls ein Virus nachgewiesen werden, vor allem von GRAFFI und Mit. (1954/56/57/60) sowie GIMMY und Mit. (1956). Die gefundenen Viren wurden in den folgenden Jahren ebenfalls auf ihre morphologischen und biochemischen Eigenschaften hin genauer studiert, wobei besonders der Arbeitskreis um GRAFFI zahlreiche Daten liefern konnte. Die gleichen Autoren stellten auch im Gegensatz zu GROSS und Mit. fest, daß eine Splenektomie bei neugeborenen Tieren vor der Virusübertragung die Zahl der Leukämiefälle deutlich senken kann.

Wie GROSS berichtet, hält er es für möglich, daß das Leukämie-erzeugende Virus in einer apathogenen Form bei vielen gesunden Tieren vorkommt. Bei entsprechender individueller Disposition sowie unspezifischen leukämogenen Noxen, wie ionisierende Strahlen, carcinogene chemische Stoffe oder andere noch unbekannte

Einflüsse, könnte dann dieses bislang unauffällige Virus so verändert werden, daß es eine Leukämie verursachen würde.- GROSS gelang es ebenfalls, einen hochvirulenten Stamm von Leukämie-auslösenden Viren zu züchten. Dabei wurde zunächst ein zellfreier Extrakt von dem Albinostamm AK mit spontan aufgetretener Leukämie hergestellt, danach durch zahlreiche Generationen hindurch serienweise auf Neugeborene vom C3H-Stamm überimpft. Schließlich erhielt man hochvirulente Erreger, die von GROSS (1957) als "Passage A"-Viren bezeichnet wurden.

Zusammenfassend läßt sich zu diesen Experimenten sagen, daß die Entstehung von Leukämien durch Viren einwandfrei bei einigen Tierstämmen und -arten nachgewiesen werden konnte. Jedoch ist es noch nicht geklärt, ob verschiedene Viren die einzelnen Arten von Leukosen verursachen können, oder ob es sich dabei um verwandte Formen einer Art mit unterschiedlichen leukämogenen Agentien handelt. Elektronenmikroskopisch lassen sich die gefundenen Partikel bei lymphatischen und myeloischen Leukämien nicht unterscheiden, ebenso nicht bei spontanen oder induzierten Formen. Bis jetzt ist nur festzustellen, daß die Viren meist mit geringen Abweichungen von den einzelnen Autoren beschrieben wurden.

In Analogie zu den reinen Tierexperimenten versuchten nun verschiedene Autoren, mit Extrakten aus menschlichem Leukämie-material durch Überimpfung auf Tiere ebenfalls Leukosen zu erzeugen; dabei erhielt man zahlreiche positive Ergebnisse. (THIERSCH, 1944/46/47; MAGRASSI, 1951; MAS Y MAGRO, 1954; SCHWARTZ und Mit., 1956/57/60; BERGOLTZ, 1957; GRACE und Mit., 1960; A.u.E. MOORE, 1960; GRAFFI und Mit., 1960 u.a.).

Aus diesem Grund liegt es nahe, auch für menschliche Leukämien ein Virus als pathogenes Agens anzunehmen. Obwohl angeblich bereits ein echtes Virus elektronenmikroskopisch beim Menschen nachgewiesen werden konnte (MELNICK, noch nicht veröffentlicht!), steht der endgültige Beweis hierfür noch aus. Erst die Bestätigung durch mehrere Autoren könnte für eine solche Theorie der menschlichen Leukämieentstehung sprechen.

Auf der Suche nach der Ätiologie der Leukosen wurde noch eine andere Hypothese allein für die myeloische Leukämie aufgestellt. Nach dieser zweiten Theorie sollen bei leukämischen Zellen ganz spezifische Chromosomenveränderungen vorliegen, die

besonders das sogenannte "Philadelphia-Chromosom" betreffen (FORD und Mit., 1958/59; BROWN und Mit., 1960; SANDBERG und Mit., 1960; KINLOUGH und Mit., 1961 u.a.). Vörtlich schreiben KATZERTH und Mit. im Handbuch der Hämatologie:

"In der Regel handelt es sich um eine numerische und strukturelle Chromosomenveränderung, doch konnten auch zusätzliche Chromosomen nachgewiesen werden (HAUSCHKA, 1961)... Wahrscheinlich sind die Chromosomenveränderungen Folge einer Störung in der genetischen Konstitution der Zelle. Demnach gingen also manche Leukämien mit einer Veränderung genetischen Zellmaterials einher. Diese Befunde bedürfen jedoch noch der weiteren Abklärung, auch sind sie nicht unwidersprochen geblieben (FORD und Mit., 1959). Auf Grund tierexperimenteller Chromosomenstudien glauben THORELL und Mit. (1959) jedoch nicht an eine primäre Veränderung der Chromosomenmorphologie mit sekundärer Entwicklung der Leukämie, sondern genau ebenso wie HUNGERFORD (1961) u.a. die Veränderungen als ein sekundäres Phänomen an, das möglicherweise eine Adaptation an die neoplastische Entgleisung des Zellstoffwechsels darstellt."

Unabhängig davon, ob die Chromosomenveränderungen primärer oder sekundärer Natur sind, könnte allein durch diese Tatsache jedoch die Möglichkeit einer Vererbung der Leukämien angenommen werden, da die Chromosomen den Genotyp bestimmen. Dabei müßte die Erkrankung nicht unbedingt in zwei aufeinanderfolgenden Generationen auftreten, sondern könnte sich möglicherweise erst nach zwei- oder mehrmaliger Vererbung zeigen, wie dies auch von anderen Erbkrankheiten bekannt ist. Wie für die Virustheorie steht aber auch für diese zweite noch der Beweis aus.

Etwas mehr als von dem eigentlich ursächlichen Faktor weiß man von den exogenen Noxen, die eine Leukämie begünstigen können. Der Einfluß von Infekten wird im allgemeinen eher als günstiger Faktor für eine Teilremission bei der Erkrankung angesehen, jedoch liegen auch Beobachtungen vor, nach denen z.B. chronische Eiterungen wie Osteomyelitis Leukämien in der Entwicklung beschleunigen, wenn nicht sogar auslösen können (HAUSMANN). Die einzelnen Angaben der Autoren widersprechen sich aber in der Beurteilung von Infekten und ihrer tatsächlichen Bedeutung.

In gleicher Weise sind die Hypothesen von dem Einfluß eines Traumas auf die Leukämogenese zu beurteilen. HEILMEYER weist

darauf hin, daß in der Literatur einige Fälle von Leukämien als Folge eines Traumas beschrieben wurden (SCHILLING, MATHIS, ÉMILE-WEIL) (Vergl. auch in dieser Arbeit den von O.A. RÖSLER 1931 beschriebenen Fall!), wobei die Mehrzahl myeloische Leukämien betraf. Jedoch stellte er fest, daß ebenso latente Leukämien zufällig nach einem Unfall bei der Untersuchung entdeckt wurden, die wahrscheinlich schon längere Zeit bestanden. Ein sicherer Beweis für das Trauma als Leukämie Ursache konnte noch nicht erbracht werden, jedoch ließe sich eventuell eine Parallele zu den möglicherweise traumatischen Krebsentstehungen ziehen.

Chemischen und physikalischen Noxen wird heute allgemein bei der Leukämieentstehung eine große Bedeutung beigemessen. In Erinnerung an die von GROSS aufgestellte Behauptung, daß die genannten Stoffe ein möglicherweise inaktives bzw. aktives Virus so verändern können, daß sie Tierleukosen auslösen, wären analoge Vorgänge beim Menschen durchaus denkbar, falls ebenfalls ein Virus als Krankheitserreger gefunden wird. Deshalb sollen die einzelnen Stoffe im folgenden etwas genauer besprochen werden.

Leukämieerzeugung durch chemische und physikalische Noxen.

Ebenso, wie man bereits seit längerem sogenannte cancerogene chemische und physikalische Noxen kennt, sind heute leukämogene Stoffe bekannt. Die Streitfrage, ob sie als ursächliche Faktoren für die verschiedenen Leukämien oder nur als begünstigende Faktoren dabei auftreten, ist noch nicht endgültig entschieden, jedoch neigen die meisten Autoren zu der letzteren Auffassung.

Man unterscheidet zwei große Gruppen von Leukämogenen, die chemischen und die physikalischen.

I. Chemische Leukämogene

1. Benzol

Das Benzol wird heute noch als die einzige chemische Substanz angesehen, der man die Wirkung eines echten Leukämieerzeugers zuschreibt. Dabei sollen bei kurzer Benzolexposition hyperplastische, bei längerer Exposition (länger als ein Jahr) hypoplastische Reaktionen des Knochenmarks auftreten. BUTENANDT

(1949/51) zählt allerdings Benzol zu den bedingt krebserregenden Substanzen, die latente Tumoranlagen durch Angriff in der proliferativen Phase der Entwicklung dann in manifeste **Geschwülste umwandeln können**, da Benzol seiner Meinung nach keine spezifische Initialwirkung hat.

DELORE und BORGOMANO (1928) und EMILE-WEIL (1932) teilten die ersten Fälle von Benzolleukämien mit (Die Veröffentlichung von EMILE-WEIL wird an anderer Stelle wiedergegeben). Experimentelle Arbeiten von LIGNAC (1932) an Mäusen, HAMAGUTI und Mit. (1938), KIRSCHBAUM und STRONG (1942) und MOESCHLIN (1954) scheinen diese Beobachtungen zu bestätigen, jedoch ist die Zahl der Autoren, die im Tierexperiment keine Leukämien durch Benzol hervorrufen konnten, nicht geringer (HESS, 1935; ÖSTREICHER, 1939; LATTA und DAVIES, 1941; OBERLING, 1954; EHRLHART und STICH, 1955; AMIEL, 1960).

Die bei Menschen aufgetretenen Leukämien, für die man das Benzol verantwortlich machte, sollen meist erst nach jahrzehntelangem Kontakt vorgekommen sein (VANNUCCHI, 1957; HUEPFER, 1942; ROHR, 1960). Nach PENATI und VIGLIANI (1938) soll man vier Formen der Benzolmyelopatien unterscheiden:

- a) Echte aplastische Anämie
- b) Pseudoaplastische Anämien ohne Zellmarkhyperplasie
- c) Atypische Anämie mit Milzschwellung und Leukocytose
- d) Benzolleukosen, die auch aleukämisch verlaufen können.

Chronisch-lymphatische und chronisch-myeloische Leukämien wurden von zahlreichen Autoren beschrieben (HUNTER, 1939; WEIL-MEYER und BEGEMANN, 1951; MOESCHLIN, 1959; ROHR, 1960 u.a.). Daneben kennt man die verschiedensten Erkrankungen des blutbildenden Systems, die ebenfalls von Benzol verursacht worden sein sollen, z.B. Myelosklerose (ANTALOCZY und REV, 1958), Erythro-leukämie (GALAVOTTI und TROCISI, 1950), Panmyelopathie und Myelofibrose (HUNTER, 1939; OLDFELT und KNUTSON, 1948).

Auf Grund genauerer Beobachtungen bei Arbeitern, die mit Benzol in Berührung kamen, nehmen einige Autoren (HUNTER, 1939; OLDFELT und KNUTSON, 1948; KAPLAN, 1954) an, daß eine konstitutionelle Disposition vorhanden sein muß, damit sich eine Leukämie entwickeln kann. Tierversuche von BÜTENANDT und FRIEDRICH-FRESEK

(1952) und KIRSCHBAUM und MIXER (1947) scheinen diese Annahme zu bestätigen, jedoch ist diese Frage bis heute noch nicht endgültig entschieden.

(Einige Veröffentlichungen zu diesem Thema werden an anderer Stelle wiedergegeben).

2. Aromatische Amine

Dabei wurde die Wirkung von Tryptophan-Abkömmlingen untersucht, die sich unter pathologischen Bedingungen im Organismus als Zeichen des gestörten intermediären Stoffwechsels anhäufen können.

a) Indol

BÜNGELER (1932/33) fand im Tierexperiment an Mäusen, daß nach Indolinjektionen von insgesamt 100 mg Indol/20 mg Maus (innerhalb von 8 Monaten injiziert) sowohl Anämien durch Reduktion der Erythropoese als auch Leukocytosen durch Wucherung des myeloischen Gewebes auftreten können. BERNHARD (1936) stellte im Tierexperiment nach intralumbaler Indolinjektion Leukocytose, Polynucleose und Myelocytose fest.- Indolanämien wurden ebenfalls bei Tieren mehrfach beobachtet (TAYLOR, 1940; WIGODSKY, 1940; SEBRELL und HUNDLEY, 1948; FALZOY, 1940). Im Gegensatz zu KAISER (1953) konnten EHRHART und STICH (1957) die leukämogene Wirkung dieser Substanz im Tierexperiment nachweisen, wobei die Anzahl der erkrankten Tiere sowie die Schwere des Krankheitsbildes proportional der Dauer und Stärke der Indoleinwirkung waren.

b) Außer Indol wurden noch zahlreiche Abbauprodukte des Tryptophans auf ihre leukämogene Wirkung im Tierexperiment untersucht: eindeutig positive Reaktionen konnten dabei unter anderem für Indikan, 5-Methyltryptophan und 3-Hydroxy-Anthranilsäure (EHRHART, GEORGII und STANISLAWSKI, 1959/60; BOYLAND) nachgewiesen werden, ebenso für 2-Acetylaminofluoren (QUAGLIARIELLO und Mit., 1958/59). Die Bedeutung anderer Zwischenstufen ist noch nicht eindeutig geklärt, wenn auch eine cancerogene Wirkung in den meisten Fällen anerkannt wird.

3. Polycyclische Kohlenwasserstoffe.

Die Stoffe, denen man neben cancerogener Wirkung auch eine leukämogene zuschreibt, sind in erster Linie die Phenanthren-derivate 1,2-Benzanthracen und 3,4-Benzpyren.

1,2,5,6-Dibenzanthracen rief in Tierversuchen eindeutig eine Leukämie hervor (YUDINA, 1937; BURROWS und COOK, 1930; KIRSCHBAUM und STRONG, 1942; MURPHY und STURM, 1941); ähnliche Ergebnisse liegen vor mit 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracen (ENGELBERT-HOLM und LE FÈVRE, 1941; STAMER, 1942; RASK-NIELSEN, 1949 u.a.) und mit 3,4-Benzpyren (DE GAETANI und LANZA, 1937; KIRSCHBAUM und STRONG, 1942 u.a.). Positive Ergebnisse zeigten ebenfalls die Versuche mit Cholsäureabkömmlingen, vor allem mit 20-Methylcholanthren (WIDER und MORTON, 1939; OBERLING, GUÉRIN und Mit., 1940; FURTH und BOON, 1942; KIRSCHBAUM und Mit., 1944/55; SHAY und Mit., 1952 u.a.).

Außerdem sind in der Reihe der leukämogen wirksamen Stoffe noch folgende zu erwähnen:

2-Chlorfluoren (WILSON und Mit., 1947)

2-Amino-2-acetylaminofluoren (BIELECKI und SKY)

2-Acetylaminophenanthren (IKEDA, NAKAO und Mit., 1957) u.a.

Der Wirkungsmechanismus dieser leukämogenen Stoffe ist dabei allerdings im einzelnen noch nicht aufgeklärt worden.

4. Hormone

Mäuseleukämien konnten durch Gabe von Östradiolbenzoat hervorgerufen werden (LAWRENCE und GARDNER, 1938; GARDNER und STRONG, 1940). MURPHY und STURM, 1941, fanden positive Ergebnisse bei Testosteronpropionat.

Die Mehrzahl der Tierexperimente könnte darauf hinweisen, daß weibliche Sexualhormone Leukosen begünstigen, während männliche Hormone sie hemmen; jedoch scheinen diese Beobachtungen nicht direkt auf die menschlichen Verhältnisse übertragbar zu sein, da leukämische Erkrankungen und besonders die chronische Lymphadenose auch bei Männern relativ häufig vorkommen.

NHR-Hormone und ACTH können Lymphopenie, Aplasie des lymphatischen Gewebes, Eosinopenie, Granulocytose und myeloische Metaplasie hervorrufen, wie dies in Tierexperimenten festge-

stellt wurde (WEIR und Mit., 1949/50; MUELLER und Mit., 1951; WEIR und BREMER, 1959; SILBERBERG, 1955; GARDNER, 1952).

Die Bedeutung des Thymus bei der Leukämieentstehung ist umstritten; während MORRIS (1960) ihm keine leukämogene Funktion zuschreiben will, haben andere Autoren tierexperimentell nachweisen können, daß durch Thymektomie die Rate der Induktionsleukämien durch Röntgenstrahlen (KAPLAN, 1960; UPTON und FURTH, 1954) und durch Methylcholanthren (LAW und Mit., 1950) zurückging; jedoch scheinen die dabei wirksamen Mechanismen komplizierterer Natur zu sein, worauf KAPLAN hinweist.

5. Arzneimittel

Nach Auffassung von STICH und EHRHART liegen bis jetzt noch zu wenig menschliche Leukämiefälle vor, bei denen man die Ursache der Erkrankung auf Medikationen zurückführen konnte, und deshalb lehnen sie eine eindeutige Aussage über Pharmaka in Bezug auf ihre leukämogene Wirkung ab. Einzelne Beobachtungen liegen vor von WILKINSON (1955) nach Sulfonamidgaben, von MUKHERJI (1957) nach Chloramphenicoltherapie, von STICH und EHRHART (1957) nach Neocitrullamon- und Irgapyrinbehandlung, von HOFF nach Eubasin (1957). Dabei handelte es sich ausnahmslos um akut verlaufende Leukämien.

Im Tierexperiment wurden folgende Zytostatika als Leukämogene erkannt:

Urethan (KANAMOTO, KIRSCHBAUM, und GRANT-TAYLOR, 1958)

Stickstoffoxyd-Lost (TOKUOKA, 1955)

II. Physikalische Leukämogene

1. Röntgen- und Radiumstrahlung

a) Bereits 1911 wurden von v.JAGIC, SCHWARTZ und SIEBENROCK die ersten Fälle über Leukämie bei Röntgenologen mitgeteilt. WEITZ (1938), HATNGOT, GIRARD und BOUSSER (1938) berichteten ebenfalls über weitere Fälle und LEVWINT (1932) stellte in einer statistischen Arbeit fest, daß die Leukämierate bei Radiologen fünfmal so groß ist wie bei anderen Ärzten, ähnliche Statistiken wurden später von MARCH (1944/50) veröffentlicht, bei denen die Leukämierate sogar bis neunmal höher lag. Weitere Überprüfungen

und Statistiken weisen ebenfalls eine leukämogene Wirkung für Radium- und Röntgenstrahlung nach, wenn auch die Erkrankungsquote infolge des heute verbesserten Strahlenschutzes etwas tiefer liegt als früher.

b) Leukämie nach therapeutischer Bestrahlung

Die umfassendsten Untersuchungen wurden in England von COURT BROWN und DOLL (1957) an Bechterew-Patienten vorgenommen; an einem Krankengut von 13.352 Patienten wurde gezeigt, daß die Leukamierate von bestrahlten Patienten zehnmal höher lag als bei nichtbestrahlten Patienten; bei den Erkrankungen traten vorwiegend akute Verlaufsformen auf, während chronische Formen nur selten beobachtet wurden. SIMPSON und Mit., 1955, legten Untersuchungen vor von Kindern, die wegen Thymusvergrößerungen röntgenbestrahlt wurden. Die Zahl der Erkrankungen war niedrig (7 bei 1772 untersuchten Patienten), alle Fälle zeigten akute Leukämien. Zu ähnlichen Ergebnissen kam SNEGIREFF (1959).

Statistisch noch nicht zu verwerten sind die Untersuchungen, die bei strahlenbehandelten Patienten mit malignen Tumoren vorgenommen wurden (MOLONEY, 1959), da die Überlebenszeit der Patienten meist nicht lange genug war, um überhaupt die Manifestation einer Leukämie zeitlich zu erreichen.

c) Leukämien durch diagnostische Strahlenuntersuchungen

STEWART, WEBB, GILES und HEWITT (1956) fanden, daß bei 12,8% der Kinder, die in utero Röntgenstrahlen exponiert wurden, Leukämien auftraten, FORD, PATERSON und TRUNSTING fanden sogar eine Befallsrate von 26,9%. BEGEMANN und AXMANN (1959/60) weisen auf ein möglicherweise vermehrtes Auftreten von Leukämien bei röntgenuntersuchten Tuberculose-Patienten hin, während NEUMANN (1960) solche Zusammenhänge ablehnt.

2. Ionisierende Strahlung durch Atombombenexplosionen

In einer neueren Tabelle gibt N.WALD (1958) einen Überblick, welches Ausmaß die Leukämie nach den Atombombenexplosionen in Hiroshima und Nagasaki angenommen hat; die Zahl der betroffenen Personen ist dabei abhängig von der Entfernung bis zum Explosionsgebiet. Die meisten Erkrankungen wurden

in den Jahren 1951/52 beobachtet. Einzelheiten über die vorgenommenen hämatologischen Untersuchungen werden in Berichten der Atomic Bomb Casualty Commissions (ABCC) wiedergegeben; die neuesten Untersuchungen stammen von CRONKITE, MOLONEY und BOND (1960).

Wie MOLONEY und LANGE in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1954 berichten, konnten mehrere Fälle verschiedener Leukämieformen in ihrem Verlauf verfolgt werden. Die Überlebenden der Explosionen wurden von verschiedenen Instanzen überwacht und zahlreiche und jahrelange hämatologische Untersuchungen vorgenommen (SNELL, NEEL und ISHIBASHI, 1947/48; YAMASOVA, 1949; LANGE, MOLONEY, 1952). Das größte Untersuchungsmaterial stammt von der ABCC (75 Leukämiefälle) und dem MF-55=Medical Survey Program (ca 2500 Untersuchungen bis 1954).

Japanische Wissenschaftler (SHIMONOTO, UNNA u.a.) untersuchten das Knochenmark von getöteten Personen und fanden, daß das Vorkommen von radioaktivem Phosphor in einem umgekehrten Verhältnis zum Abstand der Bewohner vom Explosionsherd stand. Man nahm an, daß bei diesen schwerbetroffenen Personen eine Umwandlung des normalen Phosphors im Knochen in radioaktive Stoffe durch Neutronen verursacht wurde. Die so entstandenen Isotope sollen dann ihrerseits radioaktiv wirksam sein und somit die schädigende Wirkung auf das Gewebe verlängern (vergl. auch Ergebnisse von LANGE, MOLONEY und Mit.). Durch die Strahlenschäden wird das Zellsystem des myeloischen Gewebes nach Ansicht der genannten Autoren so verändert, daß die wachstumsfördernden und -regulierenden Faktoren ausgeschaltet werden, woraus dann die Fehlbildungen resultieren.

Die zehn von MOLONEY und LANGE 1954 veröffentlichten Fälle sollen an Hand der von den Verf. aufgestellten Tabelle weiter unten wiedergegeben und zwei chronische Verlaufsformen näher beschrieben werden. Es stellte sich heraus, daß bei den akuten und subakuten Leukämien im Gegensatz zu den chronischen Formen die peripheren Blutbildveränderungen nicht vor den klinischen Symptomen auftraten, was auch sonst in der Regel zutrifft. Die Latenzzeit bis zum Ausbruch der Krankheit war sehr unterschiedlich; sie lag zwischen 2-8 Jahren bei den von den Verf. beobachteten 31 Fällen, meist dauerte sie 5 Jahre.

Als Frühsymptome kamen vor allem mehr oder weniger ausgeprägte Leukocytosen mit relativer Granulocytose und relativer Lymphopenie vor, wobei gleichzeitig eine deutliche Linksverschiebung im weißen Blutbild auftrat. Daneben zeigte sich wieder eine charakteristische Basophilie: die Eosinophilie ist nur schwer zu beurteilen, da sie bei den Japanern auf Grund der weitverbreiteten intestinalen Parasiten häufig vorkommt.

Das rote Blutbild war nicht in allen Fällen in gleichem Umfang verändert wie das weiße. Das Knochenmark zeigte in den praileukämischen Stadien eine aktive myeloische Proliferation mit vermehrt unreifen weißen Vorstufen, während die Erythropoese herabgesetzt war.

Nach: "Leukemia in Atomic Bomb Survivors. II. Observations on Early Phases of Leukemia"
by William C. Moloney and Robert D. Lange

Strahleneinwirkung und allgemeine Daten der Leukämie-Patienten

Patient	Geburts- datum	Entferng. vom Hypo- center	Haarausfall %	Orophar. Schaden	Purpura	Nausea Erbr.	Diarrhöen	Fieber	Verletzg.	Verbren- nung	Strahlen- katarakt	Untersuchg vor Beginn der Leuk.	Klin.Beg. der Leuk.	Exitus letalis	Form der Leukämie
1) K.A.	25. 5. 37	950m	100	+	+	+	+	?	+	-	=	29. 3. 49	4. 6. 49	12. 8. 49	Ak.myel.Leuk.
2) T.K.	6. 3. 33	950	100	-	-	-	+	+	+	-	+	30. 11. 48	I 50	24. 3. 50	Ak.monoc.Leuk.
3) M.T.	1. 2. 27	680	100	-	+	+	+	+	+	-	+	1. 6. 50	V 51	29. 6. 51	Ak.monoc.Leuk.
4) O.Y.	20. 11. 01	870	100	-	-	+	+	?	-	-	=	24. 12. 49	VIII 52	31. 1. 53	Ak.myel.Leuk.
5) K.T.	12. 1. 22	2060	ger.	-	-	-	+	+	-	+	-	6. 2. 48	V 51	21. 6. 53	Chr.myel.Leuk.
6) K.H.	13. 12. 26	450	100	-	+	-	+	+	+	-	+	1. 8. 51	VIII 52	2. 4. 53	Subak.myel.Leuk.
7) S.O.	20. 7. 25	480	30	-	+	+	-	-	+	-	?	7. 8. 51	X 51	16. 1. 52	Ak.Reticulumz.L.
8) S.A.	21. 4. 91	1200	100	-	+	-	+	+	+	+	?	9. 11. 51	2. 5. 52	17. 5. 51	Subak.myel.Leuk.
9) S.I.	3. 11. 07	900	80	+	-	+	+	+	-	-	?	9. 1. 51	19. 3. 52		Chr.myel.Leuk.
10) I.S.	18. 5. 19	460	100	+	+	+	+	+	+	-	+	20. 3. 51	VII 53	17. 10. 53	Chr.myel.Leuk.

Krankenberichte nach folgender Veröffentlichung:

Leukemia in Atomic Bomb Survivors

II. Observations on Early Phases of Leukemia

von William C. Moloney und Robert D. Lange

(Blood 9,2; 8.663-685; 1954)

Fall 5 T.R.

Dieser 20-jähr. Japaner befand sich auf der Straße 2050 m von der Explosionsstelle entfernt. Er erlitt Verbrennungen, die zwei Monate eiterten, bevor sie heilten. Er hatte Fieber vom 8.-11.8.1945; eine unblutige Diarrhoe begann am 16.8.45 und dauerte 6 Wochen, kein Erbrechen, Nausea oder Purpura(?). Er zeigte geringen Haarausfall.

1947/48 wurde er bei der hämatologischen Überwachung untersucht und jedesmal war das Blutbild bis auf eine Eosinophilie normal. In den peripheren Ausstrichen waren keine abnormen Granulozyten vorhanden.- Im März 1951 entwickelten sich bei dem Patienten Epistaxis, Müdigkeit, Schmerzen über dem Sternum und besonders im linken oberen Abdomen. Im September 1951 besuchte er das Railway Hospital in Hiroshima, und dort sollte eine chronisch-myeloische Leukämie festgestellt worden sein. Er bekam eine Serie therapeutischer Röntgenstrahlen, Arsenpräparate und Urethan peroral. Während dieser Zeit fielen die weißen Zellen ab, aber der Patient fühlte sich nicht wohl. Er erschien wieder bei einer zweiten Untersuchung am 27.9.1952, kurz nachdem er eine Kur von Nitrogen-Mustard im Railway Hospital empfangen hatte. Er fühlte sich wohl, zeigte aber Gewichtsverlust; die Leber war vergrößert und die Milz stand 3 QF unterhalb des Rippenbogens. Laboratoriumsuntersuchungen zeigten im Blut und im Knochenmark das Bild einer typischen chronisch-myeloischen Leukämie.- Stuhlproben enthielten Ascaris- und Ancylostomeneier.- Die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigte eine Verdickung der Pleura und Verdichtungen ungewisser Herkunft im rechten oberen Lungengebiet.

Der Patient kam in die Klinik zurück am 12.11.1952; man gab ihm einige Serien von therapeutischen Röntgenbestrahlungen, aber er starb am 21.6.1953.

Blutbilder und Knochenmarksbefund

Datum	8.10. 47	6.2. 48	18.7. 52	29.7. 52	dt KM	12.11. 52
Erythrocyten i. Mill.	4,58	5,17	4,01			3,62
Hb in g%	13,4	16,0	12,4	11,7		10,8
H _t	39,6	47,0	40,0	40,8		
Leukocyten	6.775	9.750	114.500	34.300		154.333
Basophile	-	0,5	-	5	0,4	-
Eosinophile	-	13,5	-	-	1,0	-
Myeloblasten	-	-	-	-	0,5	1
Promyelocyten	-	-	1,6	-	1,8	-
Neutr. Myelocyten	-	-	4	5,8	6,9	15
Bas. Myelocyten	-	-	-	-	0,1	-
Eosin. Myelocyten	-	-	-	-	0,4	1
Neutr. Metamyeloc.	-	-	34	22,7	50,7	17
Bas. Metamyeloc.	-	-	0,4	-	-	1
Eosin. Metamyeloc.	-	-	-	0,5	1,0	-
Neutr. Stabkernige	-	-	20	25	25,9	43
Bas. Stabkernige	-	-	0,6	-	-	-
Eosin. Stabkernige	-	-	0,2	-	0,9	-
Neutr. Segmentk.	68	63	24,6	23	7,5	17
Bas. Segmentk.	-	-	4,0	-	-	2
Eosin. Segmentk.	14	-	2,6	-	-	3
Lymphocyten	15	16,5	7,8	8	1,9	-
Monocyten	3	6,5	1,2	8	0,7	-
Reticulumzellen	-	-	-	-	0,2	-
Thrombocyten	-	-	+++	-	-	+++
Kernhalt. Erythrocyt.	-	-	vz.	-	-	vz.
Erythropoese	-	-	-	-	vermin.	-

Hämogramme Fall 9

Datum	9/1 1951	19/3 1952	15/4 1952	19/5 1952	19/6 1952	3/11 1952	13/2 1953	20/5 1953	22/7 1953	25/9 1953
Erythrocyt. i. Mill.	5,01	4,3	4,16	3,91	3,97	3,29	4,28	3,14	3,4	3,62
Hb in g%	15,8	12,9	13,2	11,5	11,5	11,5	12,0	10,1	9,9	10,3
Kernhalt. Rote	-	-	+	-	-	-	-	++	-	+
Reticulumzellen	-	-	-	-	-	++	-	0,5	-	-
Thrombocy. i. Tsd.	186,0	420,0	445,12	453,908	779,1	?	+++	+++	312,8	++
Leukocy. i. Tsd.	10,15	9,55	16,0	20,083	24,575	46,665	39,775	55,25	46,2	82,98
Neutr. Segmentk.	50	53	38	49	32	37	27	18	16	27,5
Bas. Segmentk.	5	6	5	6	3	4	8	3,5	3	7
Eos. Segmentk.	16	4	25	3	6	2	1	3	1,5	0,5
Neutr. Stabkern.	5	6	5	7	15	23	27	40	30	22
Bas. Stabkern.	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Eos. Stabkern.	1	-	2	-	1	-	-	0,5	-	-
Neutr. Metamyel.	6	7	9	13	20	21	16	18,5	30	24
Bas. Metamyeloc.	1	-	-	3	4	-	-	0,5	3	1
Eos. Metamyeloc.	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	-
Neutr. Myeloc.	-	3	2	7	5	3	6	6,5	10	11
Bas-Myeloc.	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Eos. Myeloc.	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Promyelocyten	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Myeloblasten	-	-	-	-	-	1	-	0,5	1	-
Lymphocyten	14	14	10	10	11	6	12	8	4	5
Monocyten	2	4	4	5	2	2	2	0,5	-	0,5
Besonderheiten	M, A, PC	M, A, PC	A	M, PC	M, PC		M, PC	A, PC	PC	PC

M=Makrocytose; A=Anisocytose; PC=Polychromasie

Fall 9

Myelogramme

Datum	19/4	19/6	3/11	13/2	20/5	25/9
	1952	1952	1952	1953	1953	1953

Reticulumzellen	↑	↑	↑↑	↑	↑	↓
Aktivität der Roten	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Megakaryocyten	norm. ↑	↑	norm. ↑	↑	↑	↓
Myeloblasten	1	2	5	1	1	1
Promyelocyten	2	5	10	9	7	4
Myelocyten	16	24	20	12	26,5	15
Metamyelocyten	29	26	28	43	27	26
Stabkernige	30	23	24	23	27,5	15
Segmentkernige	12	4	4	7	4	33
Bas. Metamyelocyten	-	3	2	-	-	1
Bas. Segmentkernige	2	1	-	1	-	1
Eos. Myelocyten	1	3	1	1	1	-
Eos. Metamyelocyten	2	6	3	1	1,5	1
Eos. Stabkernige	2	2	1	1	-	1
Eos. Segmentkernige	1	1	2	1	3	1
Lymphocyten	1	-	-	-	1	-

Fall 9 S.I.

Dieser 44-jähr. Japaner war 900 m von dem Explosionsherd entfernt. Er entkam ohne Verletzungen oder Verbrennungen, aber entwickelte heftige Strahlenbeschwerden und bekam fast völligen Haarausfall.

Bei einer ersten Untersuchung am 9.1.1951 (ME-55) wurden keine abnormen ärztlichen Befunde erhoben. Eine Stuhlprobe enthielt Ascaris- und Ancylostomeneier; der Patient hatte eine Eosinophilie von 17%, aber von unreifen myeloischen Zellen im peripheren Blutaussstrich wurde nichts berichtet. Als jedoch diese Ausstriche später wieder besichtigt wurden, bemerkte man Metamyelocyten und Myelocyten, ebenso Veränderungen im roten Blutbild.

Der Patient wurde wieder untersucht am 19.3.1952, und zu dieser Zeit zeigte eine Untersuchung an der Spaltlampe frühe Strahlenkatarakte. Sonst waren die ärztlichen Befunde annähernd normal. Das Blutbild zeigte eine leichte Verminderung des Hämoglobins, der Erythrocyten und des Hämatokritwertes. Die Zahl der weißen Zellen war noch normal, aber es bestand eine deutliche Linksverschiebung mit neutrophilen Metamyelocyten und Myelocyten. Die vermehrten reifen und unreifen Basophilen fielen ebenfalls im Ausstrich auf. Die Erythrocyten zeigten Anisocytose mit Polychromasie und vereinzelt kernhaltige rote Zellen.

Wegen dieses peripheren Blutbefundes wurde der Patient am 15.4.1952 wieder untersucht. Die Zahl der weißen Elemente war auf 16.000/cmm angestiegen und die Eosinophilen auf 27%. Die Basophilen blieben erhöht ebenso wie die unreifen Neutrophilen; daneben wurden kernhaltige rote Zellen gefunden. Die Knochenmarksausstriche zeigten myeloische Unreife mit reduzierter Aktivität der roten Zellen und Zunahme der Reticulumzellen. Megakaryocyten waren in normaler Zahl vorhanden. Obwohl das Blutbild und das Knochenmark auf eine myeloische Leukämie hinwiesen, konnte aus diesen Befunden keine eindeutige Diagnose gestellt werden.

Deshalb wurde der Patient fortlaufend klinisch untersucht und Blutbilder und Knochenmarksausstriche angefertigt. Von Mai 1952 bis September 1953 stiegen die weißen Zellen von 20.083 auf 82.980/cmm an unter Zunahme der unreifen myeloischen Zellen

im peripheren Ausstrich. Die Plättchenzahl stieg, dann fiel sie, während die Erythrocyten und der Hämoglobingehalt schrittweise in dieser Zeit absanken. Mehrere Knochenmarksuntersuchungen zeigten geringe Veränderungen, obwohl bei der letzten Untersuchung im September 1954 die myeloische Unreife ausgeprägter war; die Aktivität der Erythrocyten war vermindert, man fand weniger Megakaryocyten. Die Reticulumzellen und Mitoseformen hatten zugenommen. Klinisch hatte der Patient wenig Beschwerden und arbeitete weiter.- Die Milz wurde palpabel im Juni 1952 und nahm dann allmählich an Größe zu, beim letzten Besuch war sie 3 QF unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Studien über die alkalische und saure Phosphatase und den Glykogengehalt der verschiedenen Granulocyten wurden zuerst im November 1952 gemacht; die alkalische Phosphatase war immer niedrig, ein Befund, der sich mit den Beobachtungen VALENTINES bei Fällen mit chronisch-myeloischer Leukämie deckt.

- - - - -

Fortsetzung des Abschnittes "Physikalische Leukämogene"

3. Aufnahme von radioaktiven Elementen

Das Untersuchungsmaterial von Leukämiefällen, die nach Gabe von Radioisotopen erkrankten, ist wegen der nicht so verbreiteten Anwendung dieser Substanzen gering.

MARTLAND und HUMPHRIOS (1929/31) beschrieben Knochensarkome und auch vereinzelt Leukämien bei Arbeiterinnen, die Radium-haltige Leuchtziffern auf Uhren auftragen mußten und dabei die Farbpinsel in den Mund führten.- LOONEY, HASTERLIK, BRUES und SKIRMONT konnten ähnliche Beobachtungen nach therapeutischen Injektionen von Radiumsalzen machen. Thorotrast (Gemisch aus u.a. Thorium 228 und Thorium 232) bewirkte Leukämien, Panmyelopathien, Knochen- und Weichteilsarkome (BRUNNER, 1960; MOESCHLIN und Mit., 1953; LOONEY, 1955).- BERNHARD, BOIRON und CORUN, 1958, konnten akute Leukämien nach Behandlung von Hyperthyreosen mit Jod₁₃₁ nachweisen, während POCHIN (1960) in einem Sammelreferat keine eindeutig leukämogene Wirkung für Jod₁₃₁ nachweisen kann.

Phosphor₃₂, der besonders bei der Behandlung der Polycythaemia vera verwendet wird, soll nach Angaben von HEILMEYER und KEIDERLING (1961) eher eine Leukämie verhindern als fördern, weshalb er hier auch therapeutische Verwendung findet.

4. Radionuklide im fallout der Biosphäre

Kritische Untersuchungen über dieses Problem wurden in jüngster Zeit von HUG (1962) angestellt. Er wies nach, daß die "mittlere spezifische Radioaktivität der bodennahen Atmosphäre im Jahr 1959 hundertmal größer war, als die maximal zulässige Konzentration nicht analysierter Gemische in der Luft für die Bevölkerung im ganzen". Mit der Atmung werden dabei nur Bruchteile der Mengen an Strontium₉₀ oder Calcium₁₃₇ aufgenommen wie mit der Nahrung. Die Messungen an menschlichen Knochen ergaben bei Erwachsenen Werte von ca. 30 pC Strontium/Gramm Calcium, welches 1/300 des maximal zulässigen Körpergehaltes entspricht; bei Kindern sind die Verhältnisse ungünstiger, da wegen des intensiven Stoffwechsels im Knochen relativ mehr Strontium₉₀ abgelagert wird.

Die übrigen Nuklide des fallout sind in biologischer Hinsicht nicht so bedeutend; diese Substanzen sind: Strontium₈₉, Jod₁₃₁, Calcium₁₃₇, Kohlenstoff₁₄, Tritium.

HUG glaubt jedoch, daß durch die genannten Nuklide nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für gesundheitliche Schädigungen anzunehmen ist, was er an Hand von einigen Berechnungen nachzuweisen sucht.

Das klinische Bild der chronisch-myeloischen Leukämie

Definition nach E. STORTI und C. MAURI:

"Die chronischen Myelosen sind durch maligne neoplastische Umwandlung der granuloblastischen Zellen entstehende schwere Blutkrankheiten mit chronischem Verlauf und unweigerlich infau- stem Ausgang".

Die Häufigkeit der chronisch-myeloischen Leukämie wird ver- schieden angegeben: Nach GUASCH (1954) beträgt sie 25,6%, nach NORDENSON und ASPLUND (1956) 10% und nach GROSS und Mitarbeitern (1958) 28% aller Leukämieformen. Sie tritt vorwiegend zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auf, wobei nach neueren Untersuchungen Männer und Frauen gleichermaßen betroffen werden; außerdem soll sie häufiger bei Weißen als bei Japanern oder Negern anzutreffen sein.

Symptomatologie:

Wie es auch von anderen malignen Prozessen bekannt ist, treten auch bei der chronischen Myelose die auffälligen subjektiven Beschwerden in der Regel in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Leistungs- minderung oder sogar subfebrile Temperaturen werden von den Pa- tienten meist nicht ernst genommen oder finden ihre Erklärung durch einen angeblichen Infekt oder eine "Erkältung". Erst wenn diese Frühsymptome längere Zeit bestehenbleiben und sich verstär- ken, wenn z.B. zusätzlich eine Gewichtsabnahme, Husten, Nacht- schweiß, Schwindel oder Tachykardie auftreten, kommen die Patien- ten gewöhnlich zur ersten Untersuchung.

Mit zu den frühesten stärkeren subjektiven Beschwerden ge- hören Druck- und Völlegefühl im Abdomen, die durch den meist sehr großen Milztumor hervorgerufen werden. Durch Druck auf den Magen und Darm treten dyspeptische Beschwerden wie Appetitlosigkeit und Erbrechen oder auch Obstipation und Diarrhoen auf. Erst bei sehr großem Milztumor macht sich die gestörte Zwerchfellatmung durch Luftnot oder die Abpressung abdominaler Gefäße durch Auftreten von Ascites oder Beinödemen bemerkbar. Blutungen als Erstsymptome sind relativ selten, sie stellen sich in der Regel erst in fort- geschrittenen Stadien ein.

Der objektive klinische Befund

Neben den weiter unten wiedergegebenen Blutbildveränderungen steht der Milztumor an erster Stelle der Charakteristika einer chronisch-myeloischen Leukämie. Die Milz überschreitet in fortgeschrittenen Stadien die Nabellinie und kann in extremen Fällen bis ins kleine Becken hineinragen. Bei der Palpation erscheint die Oberfläche glatt, die Konsistenz ist derber als normal und Kanten und Einkerbungen sind meist scharf zu tasten. Durch perisplenitische Auflagerungen werden Schmerzen und ein typisches Reibegeräusch hervorgerufen; daneben kann es zu Milzinfarkten, in seltenen und hochentwickelten Fällen zu Milzrupturen nach traumatischer Einwirkung kommen (HAMMESFAHR). - Im histologischen Präparat zeigt sich eine diffuse Durchsetzung der Milz mit myeloischen Elementen aller Reifungsstufen. Durch Hyperthropie der roten Pulpa wird die weiße stark zurückgedrängt, die Milzfollikel sind zerstört. In fortgeschrittenen Stadien lassen sich deutliche gelbliche Infarktbezirke abgrenzen, außerdem tritt häufig eine Fibrosierung des Organs ein.

Eine Lebervergrößerung läßt sich ebenfalls in den meisten Fällen nachweisen; die Konsistenz des Organs ist dabei ebenfalls infolge der diffusen myeloischen Infiltration vermehrt. Leukämische Zellen sind dabei meist in den Kapillaren und Sinusoiden zu finden und nicht wie bei der lymphatischen Leukämie in den periportalen Feldern. Die Grundstruktur der Leber kann dabei erhalten bleiben. In einzelnen Fällen kommt es zur Ansammlung von Ascites, der sowohl durch die strukturellen Veränderungen in der Leber als auch durch leukämische Infiltrate im Peritoneum hervorgerufen werden kann. Von GLOGGENGIESSER wurde außerdem eine leukämische Infiltration der Gallenblasenwand beschrieben.

Ganz im Gegensatz zu dem Befund bei lymphatischer Leukämie sind die Lymphknoten bei Myelosen nur selten vergrößert mit Ausnahme des akuten terminalen Stadiums; bisweilen sind mikroskopisch aber auch myeloische Herde zu finden.

Die objektiv festgestellten Veränderungen am Skelettsystem sind ebenfalls nicht häufig; osteoporotische Veränderungen treten als Aufhellungszonen (DOUB und HÄRTMANN) oder Rarefikationslinien (LANDOLT) in Erscheinung; daneben sind periostale Beläge, diffuse Entkalkungsherde sowie einzelne osteosklerotische Veränderungen

vor allem in den fortgeschrittenen Stadien zu erkennen. Die Patienten selbst geben häufig Druckschmerzen im Bereich des Sternums, der Rippen und der Tibia an.

Die Haut erscheint infolge der Begleitanämie meist blaß; als unspezifische Zeichen treten Pruritus, Furunkel, Urticaria und andere Hauterscheinungen auf; die spezifischen Veränderungen wie leukämische Infiltrate sind als kleine Knötchen bevorzugt an den Extremitäten lokalisiert. Wie bereits erwähnt, kommen Blutungen im allgemeinen erst in den Spätstadien vor; sie werden hervorgerufen entweder durch leukämische Gewebsinfiltrate, die auch die Gefäßwände selbst schädigen können, oder sind Folgen der Kapillarschädigungen durch Hypoxämie. Daneben werden sie aber auch durch Thrombopenie oder erniedrigten Prothrombin- und Proacceleriergehalt des Blutes verursacht (PERRY, 1957). Gerinnungshemmende Stoffe sind - im Gegensatz zu den akuten Leukosen - bei chronisch-myeloischer Leukämie noch nicht nachgewiesen worden (GAERTNER und SZIRMAI, 1959).

Der Magen-Darm-Trakt zeigt selten leukämische Infiltrationen. Die auftretenden Beschwerden sind meist Folgen der Verdrängungserscheinungen durch die Hepatosplenomegalie, oder sie werden durch unspezifische Entzündungen verursacht.

Nieren und Harnwege sind dagegen häufig leukämisch durchsetzt. Eine Verlegung der Harnwege wird bei myeloischen Leukämien praktisch nie durch Lymphknotenschwellungen, sondern vielmehr durch Nieren- oder Uretersteine hervorgerufen, welche sich durch vermehrten Leukocytenzerfall mit dem dadurch erhöhten Harnsäurespiegel im Blut und nach Ausfall von Kristallen gebildet haben. Wie auch bei anders verursachten Stauungen im Harnableitungssystem sind vermehrte Nephritiden die Folge.

Die Genitalorgane können ebenfalls in die leukämischen Veränderungen mit einbezogen werden. Beim Manne kann es durch Infiltrierung oder Thrombosen in den Corpora cavernosa zu schmerzhaftem Priapismus kommen; bei der Frau treten bei leukämischer Durchsetzung der Ovarien und des Uterus Hyper- oder Amenorrhoe ein. Trotzdem wird dadurch nicht ein Konzeptionshindernis geschaffen, wie dies bei der lymphatischen Leukämie praktisch immer der Fall ist. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten wurde offenbar noch nicht gefunden.

Lunge und Pleura bleiben in der Regel unverändert; in Fällen mit myeloischer Infiltration treten gehäuft Bronchitiden,

Bronchopneumonien, hämorrhagisch-exsudative Pleuritiden und ausnahmsweise Atelektasen auf.

Die Muskulatur des Herzens kann ebenfalls von myeloischen Zellen durchsetzt sein. Dadurch und infolge der meist vorhandenen Anämie tritt eine zunehmende Dilatation des Herzens mit Klappenveränderungen (Geräusche!) ein, die Insuffizienzerscheinungen wie Tachykardie oder Arrhythmie auslösen können.

Blutungen in das Mittel- oder Innenohr sowie leukämische Infiltrationen lösen Ménière'sche Anfälle (HEILMEYER), Ohrensausen und Schwerhörigkeit, manchmal sogar Taubheit aus (HIRSCHFELD).

Bei fast der Hälfte aller Patienten sind in den Spätstadien charakteristische Augenhintergrundsveränderungen als sogenannte "Retinitis leucaemica" zu erkennen. Als Folge der Anämie, der Blutungen und Infiltrierungen treten bräunliche Trübungen oder weiße Infiltrate der Retina sowie Exophthalmus auf, und in schweren Fällen kann es durch Schädigung des N. opticus oder Zerstörung der Retina zur völligen Erblindung kommen (SAEMISCH).

Veränderungen am Nervensystem bleiben zu Lebzeiten des Patienten häufig ohne klinische Zeichen, während sie im Sektionsmaterial sehr oft zu finden sind. Blutungen oder Infiltrierungen können zu Störungen der Sensibilität (GAULD) und der Motorik führen, daneben konnten psychische Veränderungen beobachtet werden (WITTER). Der Liquor weist dabei meist Pleozytose mit charakteristischen leukämischen Zellen (SPRIGGS u. BODDINGTON, 1959) sowie einen erhöhten Eiweißgehalt auf.

Als eines der Hauptcharakteristika für die Erkrankung gilt das veränderte Blutbild. Die Leukocyten sind dabei absolut und relativ vermehrt und können bis zu 500.000 oder mehr Zellen/cmm ausmachen. Die Lymphozyten und Monozyten treten dagegen zurück, jedoch sind sie meist nur relativ und nicht absolut vermindert. In den typischen Fällen kommen alle Vorstufen der Granulocyten bis zu den Myeloblasten vor, wobei der Grad der Linksverschiebung im Differentialblutbild ein objektives Zeichen für die Krankheitsphase darstellt. In Exacerbationsphasen oder im Terminalstadium treten dementsprechend mehr unreife Zellen auf als z.Zt. der Remission oder im Frühstadium der Erkrankung.

Die Eosinophilen sind auf 5 - 10 % erhöht und führen zum Auftreten von Charcot-Leyden'schen Kristallen. Die Vermehrung der Basophilen auf 5 - 20 % gilt als typisches Zeichen für die Leukämie, und bei einem relativ unauffälligen Blutbild kann ihre prozentuale Erhöhung eventuell der einzige Hinweis auf das Vorliegen der Myelose sein. Unreife Vorstufen der Basophilen und Eosinophilen treten ebenfalls auf. Die myeloischen Zellen weisen eine Asynchronie in der Reife von Kern und Plasma sowie Polymorphie auf, wobei in einigen Fällen die sogenannten "Zwergformen" in den Vordergrund treten können; Mitoseformen kommen nur selten vor. Das Protoplasma der Granulozyten läßt sich nur schlecht anfärben (FIORANI-GALOTTA) und kann azurophile Granula aufweisen. Toxische Granulationen sind dagegen nur bei den Eosinophilen zu finden. Mit Hilfe des von MAS Y MAGRO (1940/41) genauer entwickelten Peroxydaseverfahrens ist eine eindeutige Abtrennung von atypischen Myeloblasten und Promyelozyten von den Monozyten möglich, was in gewöhnlichen nach May-Grünwald-Giemsa gefärbten Ausstrichen nur selten gelingt. Der pathologische Promyelozyt zeigt hierbei intranucleär liegende gröbere einheitlichere Granulationen und in geringerer Anzahl als der Monozyt; bei der chronischen Myelose nimmt man bei mit Radiotherapie behandelten Patienten mastzellige Promyelozyten oder solche mit metachromatischen Granulationen wahr (MAS Y MAGRO, 1959). Mit Hilfe dieses Verfahrens soll es möglich sein, bereits in den frühen Stadien mit Sicherheit die Diagnose einer Leukämie zu stellen.

Das rote Blutbild wird mit fortschreitender Erkrankung immer stärker verändert. Es stellt sich eine normochrome oder hypochrome Anämie mit Aniso- und Poikilozytose, eventuell auch mit Polychromasie der Erythrozyten ein; die Normoblasten und Retikulozyten sind vermehrt. Ursachen für die Anämie sind die Verdrängung der Erythropoese durch die Wucherung der Leukozyten, eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten, außerdem eine gesteigerte Hämolyse, wodurch der Serum-Bilirubin-Spiegel erhöht ist (DUORAK, 1957). Ebenso wie bei der lymphatischen Leukämie nimmt man an, daß antierythrozytäre Antikörper ebenfalls eine Hämolyse verursachen.

Die Thrombozyten zeigen in den Anfangsstadien meist eine Vermehrung, es kommt zur Ausbildung von Riesenformen und manchmal

zur Ausschwemmung von Megakaryozyten in die Peripherie. Als Folge davon können einzelne Thrombosen auftreten. In den Endstadien stellt sich entsprechend der Schädigung der Bildungsstätten in der Regel eine Thrombopenie ein, wodurch vermehrt Hämorrhagien auftreten.

Das Knochenmark zeigt ebenfalls charakteristische Veränderungen und ist bei unzureichendem peripheren Blutbefund ein wichtiges Hilfsmittel in der Differentialdiagnose. Die Wucherung der Granulozyten erstreckt sich auf alle Vorstufen, mit fortschreitender Entwicklung der Leukämie nehmen die Myeloblasten sowie die atypischen Zellformen zu. Gemäß dem peripheren Blutbild sind die basophilen und eosinophilen Elemente ebenfalls mit ihren unreifen Vorstufen vermehrt anzutreffen, die Zahl der Megakaryozyten ist zunächst stark erhöht und nur terminal erniedrigt. Die Vorstufen der Erythrozyten sind vermindert, außerdem zeigen sie mehr oder weniger atypische Formen und Zellreaktionen, weshalb man auch von einer "Dyserythropoese" spricht. Im akuten Endstadium kann das Mark manchmal aber auch aplastisch werden.

Da die chemischen Veränderungen im Blut und im Harn Ausdruck der pathologisch-morphologischen Veränderungen sind, sollen sie etwas ausführlicher besprochen werden.

Die zytochemischen Abweichungen in den Granulozyten sind folgende: Die meisten Aminosäuren sind konstant vermehrt, während nur wenige, wie z.B. Tyrosin, Tryptophan, Serin und Methionin, vermindert sind; der Gehalt an alkalischer Phosphatase ist in den myeloischen Zellen im Gegensatz zur Polyzythämie und den leukämoiden Reaktionen immer deutlich herabgesetzt (WACHSTEIN 1946; MERKER und HEILMEYER, 1960), während die saure Phosphatase im Gegensatz zur lymphatischen Leukämie wahrscheinlich vermehrt ist (TSUTSUMI, 1959); die Aktivität einzelner Enzyme, z.B. der Glutaminsäuredehydrogenase oder des Kathepsins (FRAENKEL-CONRAT und CHEW, 1960) u.a. sowie vor allem der Histaminspiegel ist in den Leukozyten erhöht. Nikotinsäure (YOSHIYAMA, 1958) und Katalase (TCHIMARU, 1959) sind ebenfalls vermehrt, Sulphydrile und Zink vermindert.

Die Veränderungen im Plasma sind noch vielfältiger als in den Zellen selbst. Bei normalem oder gering erhöhtem

Gesamteiweißgehalt ist eine Erhöhung des Globulinspiegels bei gleichbleibendem oder allmählich sinkendem Albuminspiegel festzustellen; die α_1 -Globuline nehmen besonders in den Spätstadien erheblich zu. Da Vitamin B₁₂ an die α_1 -Globuline gebunden wird, ist es ebenfalls vermehrt im Serum zu finden, besonders dann, wenn die Leberzellen bereits stärker geschädigt sind.

Infolge der auftretenden Hämolyse ist das indirekte Bilirubin meist erhöht; durch die vermehrten Abbauvorgänge findet man ebenfalls einen erhöhten Harnsäure- und Gesamtstickstoff-Spiegel. Die Serumphosphatasen sind im Gegensatz zu der alkalischen Leukozytenphosphatase deutlich erhöht. Ganz allgemein kann man sagen, daß die meisten Aminosäuren (ACKERMANN, 1960), verschiedene andere Fermente, sowie Lipide, Fettsäuren und Cholesterin im Serum erhöht sind, vor allem in den terminalen Stadien; Histamin ist nicht in dem Maße erhöht wie in den Leukozyten. Der Komplementgehalt ist normal (COLOMBANI, 1959), das Zink proportional den unreifen Zellen verringert (CANDURA, 1957). Der Prothrombinspiegel ist normal, selten erniedrigt (CONTE-MAROTTA).

Die Harnbefunde weichen ebenfalls von der Norm ab. Im Sediment sind myeloische Elemente zu finden, daneben besteht in der Hälfte der Fälle eine leichte Proteinurie oder selten Hämaturie und Zylindrurie als Zeichen einer Mitbeteiligung der Nieren. Wie schon an anderer Stelle erwähnt wurde, ist der Harnsäurespiegel besonders unter therapeutischer Behandlung auch im Urin stark erhöht, ebenso treten vermehrt Phosphate, Calcium, Kalium, Harnstoff, Kreatinin (GERBRANDI, 1958), Nucleinsäuren infolge des pathologischen Stoffwechsels (HORRIGAN, 1954) und verschiedene Tryptophanmetaboliten auf.

Die Steigerung des Grundumsatzes (GRAFE, 1911), die meist 20 - 30 % ausmacht, ist wahrscheinlich weder von der Leukozytenzahl noch dem Gehalt an unreifen Zellen (ASCHKENASY, 1938) noch von der Schilddrüsenfunktion abhängig, die bei Leukämikern in der Regel normal ist. Der vermehrte Proteinabbau mit negativer Stickstoffbilanz und der erhöhte Nucleinproteinstoffwechsel scheint jedoch damit in Verbindung zu stehen (LENNOX und MEANS, 1923).

Verlauf und Prognose der chronischen Myelose

"Die myeloische Leukämie gilt als eine langsam hinschleichende, allmählich durch Kachexie oder interkurrente Erkrankungen zum unaufhaltsamen Ende führende Krankheit" (HEILMEYER). Die Dauer der Erkrankung vom ersten Auftreten der charakteristischen Symptome beträgt im allgemeinen 3-4 Jahre, jedoch sind auch längere Verlaufsformen beschrieben worden (HEILMEYER). Man kann voraussagen, daß die Lebensdauer desto länger ist, je reifer die auftretenden Zellen sind. Im Verlauf der Erkrankung tritt in den einzelnen Exacerbationsphasen die Linksverschiebung im weißen Blutbild immer deutlicher hervor, bis schließlich im hochakuten Terminalstadium fast nur noch Myeloblasten und vereinzelt Promyelocyten vorhanden sind. Parallel hierzu stellt sich eine zunehmende Anämie und Thrombocytopenie ein. Diese Blutbildveränderungen lösen dann folgende klinischen Erscheinungen aus: Der Verlust an reifen Granulocyten steigert unter anderem die Infektanfälligkeit der Patienten, so daß komplizierende Erkrankungen, wie eine oft tödliche Pneumonie, auftreten können. Die finale Thrombopenie führt zu den bereits geschilderten diffusen Schleimhautblutungen, zu Blutungen in die Haut, in das Rückenmark und das Gehirn. Die Anämie verursacht fortschreitende Asthenie und Kachexie der Patienten, zunehmende Dekompensationserscheinungen des dilatierten Herzens wie Tachycardie (selten Bradycardie) und Arrhythmie und schließlich den Exitus letalis infolge Hypoxämie. Die Lymphknoten zeigen deutlichere Schwellungen, ebenso nimmt der Milztumor weiter zu und verursacht stärkere Verdrängungserscheinungen. Die Knochen werden zunehmend druckschmerzhaft, Spontanfrakturen treten nur selten auf. Die Körpertemperatur steigt kurz vor dem Exitus steil an.

Die Prognose ist wie für alle Leukämien infaust. Teilremissionen können durch entsprechende therapeutische Maßnahmen erzielt werden. selten sind auch Spontanremissionen möglich.

Die Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie

Ganz allgemein gilt der Grundsatz, daß man in einem relativ symptomlosen Frühstadium der Erkrankung auf jede Therapie verzichten soll; eventuell kann man eine Behandlung mit organischen Arsenpräparaten durchführen (KUSCHINSKY). Erst bei schwereren Allgemeinerscheinungen und deutlichen Blutbildveränderungen sollte eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Die wirksamsten Verfahren sind folgende:

I. Physikalische Maßnahmen

1. Röntgenbestrahlung

Am häufigsten wird der Milztumor bestrahlt. Die mittlere Felddosis, also pro 10x15 cm Gewebe, beträgt 100-150 r pro Sitzung, die Gesamtdosis im allgemeinen 1000-1500 r und soll 4000 r nicht überschreiten. Sobald im peripheren Blutbild eine Leukocytenzahl von ca. 20.000/cmm erreicht wird, bricht man die Behandlung ab.- Die Leber wird nur selten bestrahlt, ebenso eventuell vorhandene Hautinfiltrate oder die Röhrenknochen; eine Panteleröntgentherapie wird sehr selten angewandt.

2. Radioaktive Isotope

Diese Stoffe sind nicht so wirksam wie die Röntgenbestrahlung, sie haben allerdings den geringen Vorzug, daß sie keinen "Röntgenkater" mit neurovegetativen Störungen verursachen können.

Am weitesten verbreitet von diesen Elementen ist der radioaktive Phosphor P_{32} , der semipenetrierende β -Teilchen aussendet. Bei Gaben per os werden 2-4 mC/Woche verordnet, intravenöse Applikationen gibt man alle 5-7 Tage mit jeweils 1-2 mC und einer Gesamtdosis von 8-10 mC.

Radioaktives Gold oder Natrium werden in der Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie nicht in größerem Maße angewandt.

(Die physikalische Therapie wird etwas ausführlicher bei der lymphatischen Leukämie besprochen, weshalb hier nicht näher auf sie eingegangen werden soll.)

II. Chemotherapie

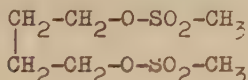
Die wichtigsten Mittel in der Behandlung der chronisch-myeloiden Leukämie sind folgende:

1. Myleran- Busulfan FN

Myleran ist heute das verbreitetste Mittel bei chronischer Myelose. Es wird peroral in Gaben von 0,06 mg/kg Körpergewicht am Tag verabreicht; bei einer Leukocytenzahl von 30.000 wird die Dosis allmählich reduziert, und bei 15.000 pro cmm wird die Behandlung unterbrochen. Danach wird der Patient auf eine Erhaltungsdosis von 0,5-1,0 mg/die gesetzt, in günstigen Fällen reicht sogar eine Dosis von 1-2 mg/Woche aus. Die konstante Verabfolgung von kleineren Dosen hat sich allgemein besser bewährt als intermittierende Gaben.

Wie auch bei anderen Zytostatika kann bei Myleran als unerwünschte Nebenwirkung eine Knochenmarksaplasie auftreten, die aber durch Transfusionen und Corticoide ausgeglichen werden kann.

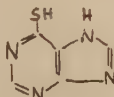
Formel: 1,4-Dimethylsulfonyloxybutan



2. Purinethol=6-Mercaptopurin

Dieses Präparat wird mehr bei akuten Formen angewandt, ist aber auch hier wirksam. Im Stoffwechsel wirkt es als Antagonist von Adenin und Guanin. Die Dosierung beträgt täglich 2,5 mg/kg Körpergewicht.

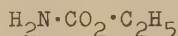
Formel:



3. Urethan (oder Äthylurethan)

Urethan zeigt ebenfalls meist eine gute Wirkung bei chronischer Myelose; es wird häufig abwechselnd mit Röntgenstrahlen angewandt. Schädigungen an der Leber, am Nervensystem, sowie Erbrechen und Somnolenz können als Nebenwirkungen auftreten. Man verabreicht peroral 4 g/die oder i.v. bzw. i.m. eine 10%ige Lösung mit 2-4 g/die.

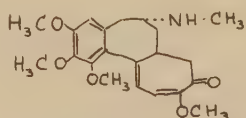
Formel:



4. Colcemid

Diese Substanz wirkt ebenfalls Mitose-hemmend und ist 30 bis 40 mal weniger toxisch als Colchicin. Da es fast ausschließlich die Granulopoese hemmt, ist es ein gebräuchliches Mittel bei chronisch-myeloischer Leukämie. Bei Verabreichung 5-7 Stunden vor einer Röntgenbestrahlung kann die zytostatische Wirkung weiterhin verstärkt werden. Als häufigste Nebenwirkungen treten Haarausfall und Hemmung der Spermiogenese auf.- Bei peroralen Gaben beträgt die Tagesdosis anfangs 8-10 mg, später geht man auf 3-4 mg/die zurück.

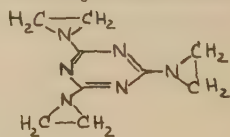
Formel: Desacetylmethylcolchicin



5. TEM

TEM hat nur einen geringen Einfluß auf die Leukocytose. Die Anwendung ist aber besonders wegen der stark toxischen Nebenwirkungen nicht sehr verbreitet.- Bei Myelosen wird es in Dosen bis zu 1 mg/die gegeben.

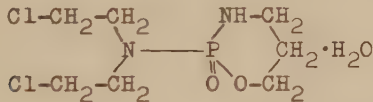
Formel: Triäthylmelamin



6. Endoxan

Dieses Präparat wird nur selten bei chronisch-myeloischer Leukämie verwendet. Bei Dauerbehandlung gibt man 50-200 mg/die per os, sonst anfangs 100 mg i.v. und erhöht dann auf 200-300 mg.

Formel: Cyclophosphamid FN



III. Allgemeine Maßnahmen

Zusätzlich zu diesen physikalischen und chemischen Mitteln sind folgende Behandlungsmaßnahmen noch sehr nützlich:

1. Bluttransfusionen bei stark ausgeprägter Anämie und nach größeren Blutungen
2. Gefäßabdichtende Mittel wie Vitamin C, Rutin, Calciumionen und Sympathomimetika
3. Antibiotika zur Vermeidung von Infekten

Außerdem wirkt sich ein Aufenthalt in mittlerer Höhenlage, sowie eine kalorienreiche und eiweißreiche Kost sehr günstig auf den Verlauf der Krankheit aus.

Die eosinophile myeloische Leukose

Der Verlauf dieser Erkrankung ist im allgemeinen chronisch mit einer Dauer von 4 - 5 Jahren. Die klinischen Beschwerden sind ungefähr die gleichen wie bei einer neutrophilen chronischen Myelose, und der Exitus erfolgt auch hier meist nach einem akuten Myeloblastenschub. Komplikationen durch Mitbeteiligung des Herzens scheinen gehäuft vorzukommen (CHEN und SMITH, 1960); (FADELL und Mit., 1957); außerdem gehören in der Regel mäßige Lymphknotenschwellungen sowie Exsudationen in die Körperhöhlen dazu; Hautinfiltrationen wurden ebenfalls in einigen Fällen beobachtet (GERHARD und HENSCHEL, 1958; PFLEGER und TAPPEINER, 1959).

Seltener sind die subakuten oder akuten Verlaufsformen, wobei dann gehäuft unreife eosinophile Vorstufen im Blut auftreten. Die Erkrankung kann in allen Altersstufen vorkommen, allerdings liegen die meisten Beobachtungen von männlichen Patienten im 5. Lebensjahrzehnt vor.

Die Abgrenzung der eosinophilen Myelose von der neutrophilen ist nicht immer einfach. Bei charakteristischen Fällen sind die eosinophilen Granulozyten in der Peripherie, im Knochenmark und in den Parenchyminfiltraten mit ihren Vorstufen relativ und auch absolut vermehrt, wobei meist die reifen Formen entsprechend dem im allgemeinen chronischen Verlauf überwiegen. Die neutrophilen Granulozyten können dabei fast vollständig in der Peripherie und auch im Rückenmark fehlen. Als weiteres Charakteristikum ist die Ablagerung von Charcot-Leyden'schen Kristallen in den infiltrierten Parenchymen anzusehen.

Neben dieser typischen Form sind aber auch Fälle von echter neutrophiler myeloischer Leukämie mit stark erhöhtem Prozentsatz an Eosinophilen bekannt, ebenso wie es biphasische Verlaufsformen gibt, die nicht mehr streng voneinander getrennt werden können. Differentialdiagnostisch müssen außerdem noch folgende Erkrankungen abgetrennt werden:

1. Die familiäre Eosinophilie
2. Das maligne eosinophile Granulom
3. Die eosinophilen leukämoiden Reaktionen

Die Blutbildveränderungen sind hierbei die gleichen wie bei der echten eosinophilen Myelose. Bei den reaktiven Prozessen z.B.

besteht jedoch eine Grundkrankheit, die durch ihren Verlauf auch das Ausmaß und die morphologische Struktur der auftretenden Eosinophilen bestimmt.

Die Behandlung der chronischen eosinophilen Myelose ist die gleiche wie bei der neutrophilen Form, jedoch meist noch weniger erfolgreich; ACTH und Cortison zeigen im allgemeinen keinerlei Wirkung (CAVE BONDI und LENZINI, 1956).

Zu diesem Krankheitsbild fand ich folgenden Fall:

Über besondere Leukämiefälle

von Otto A. Rösler, Graz

(Folia Haematologica, Band 44, S. 385-394; 1931)

Fall 1: Johann L., 38 Jahre

Der Patient hatte früher öfter Angina, 1915 im Krieg Typhus abdominalis, 1919 Grippe. Am 28.11.1929 Quetschung am rechten Unterschenkel durch einen Baumstamm. Seitdem klagte der Patient über Inappetenz und Gewichtsabnahme, Schmerzen in der linken Bauchseite, Temperaturen bis zu 38°C.

Auszug aus dem Allgemeinbefund: Der Patient war mager und blaß. Die Lymphdrüsen waren nicht vergrößert, Herz durch Hochstellung des linken Zwerchfells quergestellt. Spitzenstoß im 4. ICR, hier ein weiches systolisches Geräusch. Die Milz reichte bis unter die Spina iliaca, nach rechts zwei cm über die Medianlinie und war sehr druckschmerzhaft; die mediane Begrenzung war ganz unscharf. Die Leber überragte den Rippenbogen um 3 cm in der Mamillarlinie. Das Sternum war nicht druckschmerzhaft. Im Urin wurde kein Eiweiß gefunden.

Blutbild:

Ht	54%
Erythrocyten	2,5 Mill.
F.I.	1,0
Leukocyten	14.000

Auf 400 Leukocyten entfielen 8 polychromatische Rote, 8 Normoblasten und 1 Megaloblast.

Differentialblutbild der Leukocyten:

Neutr. Polynucl.	56%		
Eosinophile	14%	Große Mononucleäre	4%
Lymphocyten	13%	Metamyelocyten	13%

Ende April 1930 erkrankte der Patient an einer heftigen Perisplenitis mit tastbarem Reiben und peritonealen Symptomen, die Temperatur betrug 39°C. Im Urin fand man reichlich Indikan. Die Leukocytenzahl schwankte im weiteren Verlauf zwischen 10.000 und 12.000, die Differentialzählung ergab am 13.5.1930:

Neutrophile Polynucleäre	51,0%
Eosinophile	<u>26,0%</u>
Basophile	1%
Lymphocyten	1,33%
Große Mononucleäre	0,33%
Metamyelocyten	10,0%
Myelocyten	7,34%
Promyelocyten	1,66%
Myeloblasten	1,34%

Am 20.5.30 betrug die Anzahl der Eosinophilen 2.884 Zellen pro cmm bei insgesamt 10.300 Weißen, machte also rund 28% aus. Die sonstige Zusammensetzung war ungefähr die gleiche wie zuvor.

Am 12.6.1930 ergab die Blutuntersuchung Aniso- und Poikilocytose mäßigen Grades. Bei der Auszählung von 400 Leukocyten fand man 32 Normoblasten, 9 Megaloblasten, 2 basophil punktierte Rote, 2 kernhaltige Rote in Teilung, eine myelocytäre Reizzelle und zwei Megakaryocyten. Die außerordentlich zahlreichen Eosinophilen waren teils noch spärlich granuliert, teils sehr durchscheinend. Ganz besonders auffallend war der hohe Prozentsatz von Eosinophilen mit Einschlußkörperchen zwischen den Granula. Differentialblutbild:

Eosin. Polynucleäre	<u>44,5%!</u>
Basophile	0,5%
Lymphocyten	5,75%
Große Mononucleäre	0,25%
Metamyelocyten	6,25%
Myelocyten	1,25%
Promyelocyten	0,50%
Myeloblasten	16,50%

Von den Eosinophilen waren 33,75% Polynucleäre und 10,75% Myelocyten, was gegenüber noch so hochgradigen Eosinophilien, die nur reife Zellen aufweisen, von ganz besonderer Bedeutung war.

Das rote Blutbild wies am 20.6.1930 ziemlich reichlich unreife Elemente auf. Es entfielen auf 400 Leukocyten 38 Normoblasten, 6 Megaloblasten, 5 Megakaryocyten. Die kernhaltigen Roten waren oft zweikernig und lagen in Maulbeerform vor; die Lymphocyten enthielten oft reichlich azurophile Granula.- Ein Adrenalinversuch brachte im Blutbild nur geringe Veränderungen.

Unter zunehmender Entkräftung trat am 1.7.1930 der Exitus letalis ein. Die klinische Diagnose lautete: Subleukämische Myelose mit hochgradiger Eosinophilie.

Die Obduktion ergab (auszugsweise):

Subleukämische Myelose mit starker Milzschwellung und Milzinfarkt, sowie perisplenitische Verwachsungen. Die Milz überragte den Rippenbogen um 12 cm und war 30:20:17 cm groß, die Kapsel wegen zahlreicher Verwachsungen nicht zu sehen; Oberfläche unregelmäßig, grob gehöckert, Konsistenz derb. Die Schnittfläche zeigte typische Veränderungen durch Milzinfarkte. Die Pulpa ließ sich nicht abstreifen; sie zeigte eine dunkelgraurote, nicht ganz gleichmäßige Farbe.- Die Leber überragte den Rippenbogen um 14 cm und war 28:25:10 cm groß. Die Oberfläche war glatt, Kapsel zart, Konsistenz derb, Schnittfläche glatt, graurot, deutliche Läppchenzeichnung.- Die Lymphknoten waren nur wenig vergrößert und in ihrer Struktur kaum verändert.- Das Mark im rechten Femur war von fischfleischähnlicher Beschaffenheit und grauroter Farbe.- Es bestand ein Lungenödem.- In beiden Herzventrikeln befanden sich Thromben.- Daneben war ein leichter Icterus sowie Soor des Oesophagus vorhanden.

Der Autor erörtert anschließend die Frage, ob es sich bei dem vorliegenden Fall um eine Myelose mit Begleiteosinophilie oder um eine echte eosinophile Leukose handelte. Andere Grundkrankheiten, die gewöhnlich mit Eosinophilie einhergehen, konnten bei genauester Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Die Blutbildveränderungen, die während des Klinikaufenthaltes auftraten, sprachen sehr für die Annahme einer eosinophilen Myelose; die neutrophilen Granulocyten traten immer mehr zurück, die Eosinophilen nahmen beständig zu und zuletzt waren reichlich eosinophile Myelocyten vorhanden, die einwandfrei als solche identifiziert werden konnten. An Hand des Sektionsbefundes wurde eindeutig die Diagnose

einer subleukämischen Myelose gestellt. Daraus ergäbe sich hier dann noch die Möglichkeit, daß es sich doch nur um eine Begleit-eosinophilie handelte oder aber um einen biphasischen Verlauf, wie er oben erwähnt wurde. Der Autor selbst will aber diese beiden letzteren Möglichkeiten auf Grund der Blutbildveränderungen ausschließen und bleibt bei der Diagnose einer eosinophilen Myelose.

Die myeloische Basophilenleukose

Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung; seit der Erstveröffentlichung durch JOACHIM (1909) sollen bis heute erst 40 Fälle veröffentlicht worden sein. Akute, subakute und chronische Verlaufsformen sind bekannt. Klinisch treten meist schon sehr früh Lymphknotenschwellungen auf, daneben findet man eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie sowie häufig Komplikationen seitens des Atmungssystems, des Verdauungstraktes und schmerzhafte osteoporotische Veränderungen; die akuten Formen gehen immer mit schweren hämorrhagischen Erscheinungen einher.

Wie bei den eosinophilen Leukosen gibt es auch hier neben der reinen basophilen Form noch zahlreiche Übergangsformen. In typischen Fällen sind reife und unreife Mastleukocyten absolut und relativ vermehrt in der Peripherie, im Knochenmark und in ausgedehnten Organinfiltraten zu finden, hier vor allem um die Gefäße angeordnet, was sekundär dann eine thrombosierende und nekrotisierende Arteriolitis nach sich ziehen kann. Die Zahl der Leukocyten ist dabei meist nur bei chronischen Verlaufsformen erhöht, bei akuten Formen kann man in der Regel sogar eine Leukopenie feststellen; die mehr oder weniger reifen Mastleukocyten können absolut oder auch nur relativ vermehrt sein.

Bei den gemischten Formen findet man außerdem eine Vermehrung der neutrophilen und /oder der eosinophilen Elemente. Wie auch vergleichsweise bei der eosinophilen Leukose ist die Abtrennung zur echten neutrophilen Myelose mit Begleitbasophilie nicht immer leicht. Außerdem sind ebenfalls biphasische Verlaufsformen mit anfänglichem Überwiegen der Neutrophilen und späterer Basophilie beobachtet worden. Daneben fand man andere Sonderformen, so z.B. eine Basophilenleukose mit Sklerose der Leber, der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarks (LENNERT und Mit., 1956) und ein reaktives basophiles Leukämoid bei einer Milz- und Lymphknoten-Tuberkulose (HITTMAYER, 1960). Bei einigen anderen Erkrankungen ist die Verbindung zur Basophilenleukose wegen ihrer außerordentlichen Seltenheit noch schwieriger nachzuweisen.

Nach Ansicht der meisten Autoren ist diese Erkrankung für eine therapeutische Beeinflussung noch schwerer zugänglich als die sonstigen Leukosen; jedoch haben QUATTRIN und Mit. (1959) sowie STORTI und MAURI angeblich bessere Erfahrungen gemacht.

Die myeloische Megakaryocytenleukose

Es ist noch nicht sicher geklärt, ob es sich bei der Megakaryocytenleukose um ein selbständiges Krankheitsbild handelt oder nicht. Bei einfachen chronischen Myelosen kann eine megakaryocytaire Hyperplasie im Knochenmark sowie eine Thrombocytenvermehrung gefunden werden; die Abgrenzung gegen z.B. Polycythämie oder hämorrhagische Thrombocythämie erscheint besonders schwierig. Bei den berichteten Fällen war im allgemeinen eine Splenomegalie und Gewebsmegakaryocytose vorhanden; für ein selbständiges Krankheitsbild müßten jedoch folgende Punkte erfüllt sein:

1. Megakaryocytenhyperplasie im Knochenmark
2. Infiltration der Milz, Leber, Lymphknoten und anderer Parenchyme durch Megakaryocyten
3. Mehr oder minder ausgeprägte Atypie der Megakaryocyten
4. Deutliche periphere Thrombocytose
5. Eventuell eine Beteiligung der Granulo- und Erythropoese am Krankheitsgeschehen
6. Milz- und Lebervergrößerung
7. Stets letaler Ausgang nach einem chronischen oder akuten Verlauf

Da nur wenige dieser Bedingungen von den berichteten Fällen erfüllt werden, kann bis jetzt noch nicht sicher entschieden werden, ob die sogenannte "Megakaryocytenleukose" als einheitliches Krankheitsbild von den anderen Leukosen abgetrennt werden kann oder nicht.

Die Behandlung dieser Erkrankung ist die gleiche wie bei den anderen Myelosen; Daraprim soll dabei besonders wirksam sein (SCAFI und ARTINELLI, 1957); die Prognose ist aber auch bei dieser Sonderform infaust.

Die myeloische Monocytenleukämie

Typ NAEGELI oder der Mischtyp HITTMAYER der myeloischen Monocytenleukämie müssen von der retikulären oder histiocytären Form, Typ SCHILLING = leukämische Reticulose abgegrenzt werden.

Bei den Monocytenmyelosen herrschen die reifen und unreifen Monocyten sowohl in den Bildungsstätten als auch in der Peripherie vor. Beim Mischtyp HITTMAYER kommt es infolge eines vermehrten Reizes auf das Mesenchym zur Produktion und Ausschwemmung mesenchymaler Monocyten. Diese besitzen einen randständigen Kern, sind ausgezogen oder zumindest stark entrundet und weisen grobe oder gruppierte Azurgranulationen auf (S.HITTMAYER, 1933). Pathologisch-anatomisch lassen sich neben der generalisierten Hyperplasie der Monocyten in den üblichen Bildungsstätten noch metaplastische Herde in verschiedenen Organen und Geweben nachweisen (BEVEN, 1951). Im Gegensatz zum Typ NAEGELI treten bei den Mischformen auch lokale retikulo-histiocytäre Reaktionen auf. Die lymphopoetischen Organe sind ebenfalls in den Krankheitsprozeß mit einbezogen; die meist nur mäßig vergrößerten Lymphknoten, Milz und Leber sind in charakteristischer Weise myeloisch verändert.

Wie bei den anderen Myelosen beginnt die Erkrankung häufig schleichend und unter den bekannten Allgemeinerscheinungen. In fortgeschrittenen Stadien werden zunehmend die oben genannten Organe von den pathologischen Veränderungen erfaßt; die Hautinfiltrate können dabei besonders auffällig sein. Neben der charakteristischen Begleitanämie tritt in der Regel eine Thrombopenie auf, die hämorrhagische Diathesen verursachen kann. Als Folge einer allgemeinen Resistenzschwäche kommen gehäuft Furunkulosen und Bronchopneumonien als schwerste Komplikationen vor.

Im weißen Blutbild sind in typischen Fällen mindestens 50% monocytäre Zellen vorhanden, wobei die absolute Zahl der Leukocyten erhöht ist (?). Neben den vorwiegend normalen Blutmonocyten und ihren Vorstufen findet man immer auch Myeloblasten, Paramyeloblasten und Promyelocyten. Infolge der Hyperplasie der weißen Zellen kommt es häufig schon in den präleukämischen Stadien zu normochromen und normocytären Anämien und Thrombopenien.

Die Organpunktate aus Knochenmark, Milz, Lymphknoten und Leber zeigen meist die gleichen Befunde wie das periphere Blut.

Der Verlauf der Monocytenmyelose ist vorwiegend subakut, jedoch wurden auch chronische oder akute Verlaufsformen beobachtet. Die Prognose ist wie bei den anderen Leukosen infaust. Der Exitus erfolgt häufig nach einem akuten terminalen Schub.

Differentialdiagnostisch ist die myeloische Monocytenleukämie von anderen Leukämieformen und den monocytären Reaktionen abzugrenzen. Im Gegensatz zu der eben geschilderten Darstellung von HITTMAIR, der sich auch auf die Untersuchungen von anderen Autoren beruft (z.B. BELDING und Mit.), leugnet SCHILLING ein selbständiges Krankheitsbild ab und rechnet solche Formen zu den Paramyeloblastenleukämien. Da jedoch letztere prognostisch wesentlich ungünstiger sind, legt HITTMAIR großen Wert auf eine klare Trennung beider Krankheitsbilder.- Die Abgrenzung von reinen monocytären Reaktionen ergibt sich meist aus dem Vorliegen einer Grundkrankheit, jedoch kann die Unterscheidung wie auch zwischen anderen Leukosen und leukämoiden Reaktionen sehr große Schwierigkeiten bereiten.

Pathogenetisch sieht HITTMAIR in den Monocytenleukämien wie in den akuten Myelosen keine echten malignen Geschwülste, sondern diesen nur nahestehende Zellhyperplasien; betroffen werden hier von die Myeloblasten und auch die Promyelocyten, die entsprechend dem subakuten Verlauf weiter ausreifen oder aber entdifferenziert werden können.

Die Therapie soll nach Angaben HITTMAIRS wie bei akuten Leukämien durchgeführt werden, also mit Gaben von z.B. Prednison, 6-Mercaptopurin und Aminopterin.

Chronisch-lymphatische Leukämie

Definition (nach DAMESHEK und GUNZ, 1958):

"Es handelt sich um eine generalisierte, sich selbst fortlaufend vermehrende und außerhalb der physiologischen Regulationsmechanismen stehende abnorme Wucherung im Bereich der lympho-poetischen Gewebe, die oft mit abnormen Veränderungen der Zahl der Lymphocyten im peripheren Blut, Auftreten unreifer Zellformen und eventuell Anämie sowie Thrombopenie einhergeht. Der Verlauf der Erkrankung kann langsam oder schnell sein; er ist progredient, irreversibel und führt stets zum Tode. Als morphologisches Substrat finden wir dem Krankheitsprozeß entsprechend ausgebreitete, bisweilen infiltrierende Wucherungen von unreifen oder reifen lymphatischen Zellen in den verschiedensten Organen."

Folgende Einteilung nach dem jeweils vorherrschenden Zelltyp hat sich nach Ansicht von HARWERTH und Mit. am besten bewährt:

1. Lymphoblastenleukämie (akute lymphatische Leukämie)
2. Chronische leukämische Lymphadenose
3. Besondere Verlaufsformen (Aleukämische und subleukämische Lymphadenosen)
4. Tumorbildende Lymphadenosen (Lymphocytom bzw. Lymphosarkom, Lymphoblastomatose BRILL-SYMMERS, Thymosarkom und entsprechende leukämische Verlaufsformen).

Die chronische leukämische Lymphadenose kommt bevorzugt im mittleren und höheren Lebensalter vor, bei Männern häufiger als bei Frauen. Vor dem dreißigsten Lebensjahr ist sie selten, bei Kindern tritt sie praktisch überhaupt nicht auf.

Vorgeschichte und Prodromalerscheinungen

Der Beginn ist meist schleichend und uncharakteristisch. Erste Symptome sind in der Reihenfolge der Häufigkeit (subjektiv!):

1. Allgemeine Müdigkeit, Gewichtsabnahme, verminderte Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen oder Schwäche
2. Lymphknotenschwellungen besonders im Hals- und Nackenbereich, auch in den Achselhöhlen
3. Angebliche Infekte
4. Verdrängungserscheinungen wie Neuralgien, Leibschmerzen, Miktionsbeschwerden, Atemnot; Knochenschmerzen durch direkte Ver-

Änderungen im Knochen

5. Hauterscheinungen, z.B. chronische Ekzeme, Furunkulose, Hautinfiltrate, kleine Blutungen, Herpes zoster u.a.
6. Nicht selten wird die Lymphadenose als Zufallsbefund bei anderen ärztlichen Untersuchungen gefunden.

Der klinische Befund

Dieser ergibt sich aus den Störungen innerhalb der Hämpoese und den lokalisierten oder generalisierten Veränderungen des lymphatischen Gewebes. Das Bild ist abhängig von paralleler oder differierender Mitbeteiligung des einen oder anderen Systems.

Der Allgemeinzustand ist meist ausreichend oder nur wenig reduziert, ebenso der Ernährungszustand und die Leistungsfähigkeit, die Haut selten blaß, feucht und warm. Die Körpertemperatur ist im Gegensatz zur chronischen Myelose in den Anfangsstadien lange Zeit normal. Die BSG ist im Gegensatz zu akuten Formen lange Zeit normal oder nur geringfügig erhöht; sie scheint von dem Auftreten der Dysproteinämie und der Paraproteinämie sowie den immunhämolytischen Anämien oder infektiös-entzündlichen Komplikationen abzuhängen (vergl. unten). Hämorrhagische Diathesen und Ulcerationen treten im allgemeinen nur in den fortgeschrittenen Stadien auf.

Im Gegensatz zu den chronischen Myelosen stellen die Lymphknotenschwellungen bei den chronischen Lymphadenosen charakteristische Frühsymptome dar; anfänglich sind sie meist nur lokal und symmetrisch verteilt (SCHULTEN, 1953) im Halsbereich, in den Achselhöhlen oder in den Leistenbeugen zu finden. Dabei ist als erstes Zeichen häufig eine Vergrößerung der Tonsillen zu erkennen, ohne daß diese leukämische Infiltrate aufweisen müssen. In den späteren Stadien treten generalisierte Schwellungen mit Ausdehnung auch auf mediastinale und abdominale Drüsen auf. Bei starker Vergrößerung können sie sekundär Verdrängungserscheinungen hervorrufen, so z.B. Atemnot und Einflußstauungen, Magen- und Darmbeschwerden, Miktionsstörungen und Ödeme an den unteren Extremitäten. Die Lymphknotenvergrößerungen fehlen nur bei sub- oder aleukämischen Formen. Im histologischen Präparat erkennt man, daß die Lymphknoten ihre normale Struktur verloren haben und diffuse Zellinfiltrationen aufweisen; in typischen Fällen handelt es sich hierbei vorwiegend um reife Lymphocyten, jedoch ist in den akuten Phasen der Erkrankung ein mehr oder weniger ausgeprägter Zell-

polymorphismus mit Auftreten von Mitoseformen zu erkennen.

Der MIKULICZ'sche Symptomenkomplex tritt - ebenso wie bei anderen Erkrankungen des lymphatischen Systems - auch bei den Lymphadenosen auf. Durch die leukämischen Infiltrationen der Tränen- und Speicheldrüsen können sehr schmerzhaftige Schwellungen dieser Organe vorkommen, die dann in ausgeprägten Fällen Exophthalmus mit Sehstörungen oder auch Gehörstörungen hervorrufen.

Die Milz ist im allgemeinen nicht so stark vergrößert wie bei den chronischen Myelosen, und die subjektiven Beschwerden sind infolgedessen gering oder gar nicht vorhanden. Der Milztumor reicht häufig nur 2 - 4 Querfinger unter den Rippenbogen, selten nimmt er einen größeren Raum ein. Komplikationen wie Milzinfarkte, Milzblutungen oder Perisplenitis treten in Abhängigkeit von der Organhyperplasie auf und sind dementsprechend auch seltener als bei myeloischen Leukämien. Spontanrupturen gehören zu den Ausnahmen (GOUDEMAND und Mit., 1961). Der normale Aufbau der Milz bei Splenomegalie ist zerstört, und das Organ wird meist gleichförmig von den gewucherten Lymphocyten durchsetzt, die morphologisch den Zellen im Blutbild entsprechen. Das Milzpunktat ist ebenso wie die Probeexcision aus Lymphknoten oder Leber in solchen Fällen von Bedeutung, bei denen sich im Knochenmark keine eindeutigen charakteristischen Veränderungen nachweisen lassen.

Die Leber ist ebenfalls meist vergrößert, besonders dann, wenn bereits ein Milztumor vorliegt. Im Gegensatz zu der myeloischen Leukämie findet man die leukämischen Infiltrate im allgemeinen in den periportalten Feldern; nach ihrem Verschwinden kann durch Narbenbildungen und Fibrosierung eine sogenannte "Pseudo-cirrhose" auftreten, die durch Verabreichung von 6-Mercaptopurin noch begünstigt wird.- Die nachweisbare Hyperbilirubinämie wird zum größten Teil durch die vermehrte Hämolyse verursacht und selten durch direkte Schädigung des Leberparenchyms oder Verschuß der Gallenwege, die nur ausnahmsweise durch Lymphknotenvergrößerungen an der Leberpforte so zusammengepreßt werden, daß sie einen Ikterus verursachen. Die Verminderung von Fibrinogen, Prothrombin, Antithrombin III, Faktor V und VII kann sekundär zu Gerinnungsstörungen führen.

Die Veränderungen im Bereich der Atmungsorgane sind sehr unterschiedlich. Wie bereits erwähnt wurde, sind die Tonsillen meist stark vergrößert, selbst wenn sie nicht leukämisch durchsetzt sind; Infiltrationen kommen im gesamten Nasen-Rachenbereich

vor, der Larynx ist jedoch selten miteinbezogen. Die Lymphknotenschwellungen können an verschiedenen Stellen Bronchien oder ihre feineren Aufzweigungen komprimieren und so infolge verminderter Ventilation der Lunge schwere, in den Endstadien meist tödliche Komplikationen herbeiführen; leukämische Infiltrationen sind in dem Lungengewebe selbst zu finden, daneben aber auch sehr oft in der Pleura, wodurch die Exsudationen infolge pneumonischer Komplikationen noch zusätzlich begünstigt werden.

Da die Erkrankung bevorzugt bei Personen im mittleren oder höheren Lebensalter vorkommt, in dem das Herz in seiner Leistung eventuell bereits beeinträchtigt ist, können in verstärktem Maße Insuffizienzerscheinungen vor allem durch die begleitende Anämie auftreten. So sind bei der klinischen Untersuchung häufig pathologische Geräusche, Dilatation des Herzens, Tachykardie und kardial bedingte Ödeme festzustellen. Die leukämischen Infiltrationen erstrecken sich meist nur auf das Myokard selbst; in Ausnahmefällen wird das Perikard mitbetroffen, wodurch ebenfalls vermehrte Exsudationen möglich sind.

Das Harnsystem kann in verschiedener Weise in den leukämischen Prozeß einbezogen sein. Schmerzen im Lendenbereich werden meist durch Lymphknotenvergrößerungen hervorgerufen. Diffuse leukämische Niereninfiltrate können öfters beobachtet werden, die bisweilen zu Proteinurie oder sogar zu Insuffizienzerscheinungen bis zur Anurie und Urämie führen können. Amyloidosen und nephrotische Syndrome werden selten beobachtet (SCOTT, 1957). Ebenso wie bei der myeloischen Leukämie kommt es infolge des erhöhten Leukocytenzerfalls, besonders bei entsprechender Therapie, zu vermehrter Harnsäurebildung mit Kristallablagerungen, Nierensteinen und somit möglicherweise durch eine Abflußbehinderung ebenfalls zur Anurie oder Urämie.

Die Genitalien können ebenfalls leukämische Infiltrate zeigen. Beim Manne führt eine dadurch vergrößerte Prostata ebenfalls zu Miktionsstörungen (WINTROBE und MITCHELL, 1940) und erhöhter Neigung zu ascendierenden Infektionen. Infiltrationen in Ovarien und Uterus führen bei Verbindung mit Thrombopenien zu Meno- und Metrorrhagien oder zur Amenorrhoe. Darauf kann man wahrscheinlich die Tatsache zurückführen, daß Patientinnen mit lymphatischer Leukämie nur selten gravide werden und überhaupt nur in Ausnahmefällen lebende Kinder zur Welt bringen.

Die Augen zeigen meist erst in den Spätstadien charakteristische Veränderungen. Leukämische Infiltrate kommen im Bereich der Augenlider, der Cornea, Iris und Sklera vor und rufen so Schmerzen und Sehstörungen hervor; die Retina wird nur selten von Zellen durchsetzt. Bei Infiltration in den N. opticus kommt es zur Stauungspapille mit nachfolgender Atrophie des Nerven. Blutungen können in allen Teilen des Auges auftreten und somit ebenfalls Ursachen von Sehstörungen sein.

Blutungen und Infiltrationen im Mittel- oder Innenohr oder in den N. stato-acusticus führen zu Schwindel, Ménière'schen Anfällen und zu Taubheit; alle diese Erscheinungen können durch entzündliche Komplikationen verstärkt werden.

Das Nervensystem wird bei den chronischen Lymphadenosen nur selten mitbefallen. Die Erscheinungen sind je nach Sitz der Infiltrate oder der Blutungsherde sehr unterschiedlich: psychische Alterationen, Parästhesien, Neuralgien und motorische Ausfälle. Als schwerste Komplikationen können intracerebrale Blutungen auftreten, die Coma, Hemiplegien oder den Exitus zur Folge haben. Nach Berichten einiger Autoren (ASTRÖM, MANCALL und RICHARDSON, 1958) sollen bei diesen Prozessen die Myelinscheiden bei Erhaltung der Achsenzyylinder zerstört werden und die Herde perivaskulär oder in fortgeschrittenen Stadien fleckförmig auftreten; genauere Ergebnisse sollen noch nicht vorliegen. Bei Infiltrationen und Blutungen in das Rückenmark treten Gliederschmerzen und Reflexstörungen auf. Die klinischen Zeichen können jedoch auch fehlen, selbst wenn autoptisch pathologische Veränderungen nachgewiesen werden (DIAMOND, 1934; FRESEN, 1955).

Die Hautveränderungen treten bei den Lymphadenosen relativ häufig auf und zwar zu den verschiedensten Zeitpunkten; in einzelnen Fällen stellten sie Initialsymptome dar (THIERS, 1960, vergl. auch den wiedergegebenen Fall von GELDERMANN, 1932!), oder sie zeigen sich bei der klinischen Manifestation der Erkrankung. Man unterscheidet hierbei die unspezifischen Hautveränderungen wie Papeln, Knötchen, Pyodermien, Dermatitisen, Pigmentstörungen, Pruritus u.a. von den selten vorkommenden spezifischen Hautveränderungen, wie sie allein bei Leukämien auftreten. Diese treten zunächst lokalisiert, später generalisiert, einzeln oder multipel auf; wahrscheinlich nehmen sie ihren Ausgang vom lymphoretikulären

Gewebe der Haut und werden deshalb als "Leucaemia cutis" bezeichnet; Prädilektionsstelle ist das Gesicht, wo es zu dicken Knoten und der sogenannten "Facies leontina" kommen kann. Ulcerationen oder Nekrosen treten praktisch nie auf. Die generalisierten Hauterscheinungen werden als "Leucaemia universalis cutis" oder "leukämische Erythrodermie" bezeichnet; hierbei handelt es sich um eine Rötung der gesamten Haut mit Juckreiz oder um ödematöse Anschwellungen. Die generalisierten Veränderungen sind häufig vor den charakteristischen Lymphknotenschwellungen, Milztumor u.a. zu finden und können über Jahre bestehenbleiben.

Einige Autoren (DAMESHEK und GUNZ, 1958; RAUSCHKOLB, 1961) nehmen Beziehungen zur Mycosis fungoides an. Allergische oder immunologische Reaktionen können ebenfalls solche Hauterscheinungen auslösen. Dabei besteht jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der Prognose der Erkrankung. Ein relativ häufiges Krankheitsbild ist der Herpes zoster, der sehr schwere Lähmungen durch lokalisierten oder auch generalisierten Befall der Hirn- und Spinalnerven verursachen kann; Sensibilitätsverlust und Neuralgien sind häufige Restzustände.

Die Veränderungen im Skelettsystem machen nur selten subjektive Beschwerden wie erhöhte Druckempfindlichkeit oder Bewegungseinschränkungen. Histologisch lassen sich Erweiterung des Markraumes, zerstörte Trabekelstruktur und umschriebene Erosionen erkennen. Röntgenologisch treten diese pathologischen Vorgänge als allgemeine Osteoporose oder umschriebene Defekte in Erscheinung; Osteosklerose, Knochenneubildung oder periostale Veränderungen treten nur selten auf. Alle diese Vorgänge werden sowohl durch die altersbedingten Abbauvorgänge als auch durch Coricosteroide noch beschleunigt und können Spontanfrakturen verursachen.

Zu den bedeutendsten Kriterien gehören aber die charakteristischen Blutbildveränderungen. Die Zahl der Leukocyten ist meist stark erhöht, jedoch ist sie individuell verschieden und schwankt im Laufe der Erkrankung. Meist liegt sie bei 20.000 bis 250.000/cmm, nur in seltenen Fällen erreicht sie 500.000 oder mehr. Nach Ansicht einiger Autoren (HEILMEYER und BEGEMANN, 1951) können Infekte oder andere Stress-Situationen vorübergehend ein Absinken der Leukocyten bis zur Norm bewirken.- Die Lebensdauer der Lymphocyten ist normalerweise schon länger als die der Granulocyten; bei Leukämien wird sie als normal oder gering verlängert

(HAMILTON, 1957) angegeben; die Lebensdauer soll dabei 30 - 85 (100 - 200) Tage betragen; entsprechend den Angaben HAMILTONs schreiben einige Autoren die Lymphocytose dabei einer längeren Überlebenszeit der Zellen und nicht einer Mehrproduktion zu. (HARWERTH und Mit.).

Das Differentialblutbild enthält dabei 60 - 90 % Lymphocyten, die bei den chronischen Lymphadenosen vorwiegend in ausgereifter Form vorkommen. Von den normalen Zellen unterscheiden sie sich durch stärkere Größenunterschiede, Rückgang des Zytoplasmas bis zur Nacktkernigkeit, Vakuolenbildungen und Auflockerung des Chromatingerüsts; daneben lassen sich Nucleoli, unterschiedliche Kernvolumina und Auftreten von sogenannten Rieder-Formen mit eingebuchtetem Kern nachweisen; die Azurgranulation ist zum Teil erhalten. In fortgeschrittenen Stadien treten vermehrt die großen Lymphocyten, bzw. "Prolymphocyten" auf, deren Plasma vermehrt und stärker basophil ist. Da bei den Lymphadenosen akute Schübe im Gegensatz zu den myeloischen Leukämien auch im Terminalstadium wesentlich seltener auftreten, sind die typischen Lymphoblasten nur vereinzelt anzutreffen. Durch Zelldeformierungen oder -auflösungen treten als Reste die sogenannten "Gumprecht'schen Schollen" auf, deren Entstehung noch nicht ganz geklärt ist. Manche Autoren schreiben ihr Vorkommen einer erhöhten Fragilität der pathologischen Leukocyten zu, andere (HEILMEYER und BEGEMANN, 1954) sehen sie als ausgeschwemmte Retikulumzellen an. Daneben besteht im allgemeinen eine relative Granulocytopenie, wobei die Zellen nur selten von dem normalen Typ abweichen.

Das rote Blutbild weist vor allem im Endstadium deutliche Veränderungen auf. Die zunächst normochrome und normocytäre Anämie geht schließlich in eine hypochrome Anämie mit Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie über. Als Ursachen sind die Verdrängung der Erythropoese durch Hyperplasie des lymphopoetischen Gewebes und ein beschleunigter Abbau anzusehen, wie er bei allen sogenannten "autoimmunhämolytischen Anämien" vorkommt. Neben der Leukocytose bestimmt das Ausmaß der Anämie zum größten Teil den Verlauf der Erkrankung.

Hämorrhagische Diathesen, die häufig erst in den fortgeschrittenen Stadien auftreten, sind Zeichen einer zunehmenden und prognostisch sehr ungünstigen Thrombopenie infolge einer

ausgedehnten Knochenmarksschädigung. Tritt eine Thrombopenie zusammen mit hämolytischer Anämie in einem frühen Stadium der Erkrankung auf, so handelt es sich im allgemeinen um eine "Immunothrombopenie". SCOTT (1957), DAMESHEK und GUNZ (1958) berichteten über Thrombocytenantikörper, die aber meist Isoantikörper nach Bluttransfusionen und keine echten Autoantikörper darstellten. Diese immunologischen Vorgänge können durch Corticosteroide oder Splenektomie manchmal günstig beeinflußt werden.

Der Knochenmarksbefund ist eigentlich nur dann von größerer Bedeutung, wenn das periphere Blutbild in sub- oder aleukämischen, in medullären Formen oder im Initialstadium der Lymphadenosen noch keine deutlichen pathologischen Veränderungen aufweist. Ein negativer Knochenmarksbefund spricht jedoch nicht gegen das Vorliegen einer lymphatischen Leukämie, da diese anfänglich häufig noch in lokalisierter Form vorliegt. Die Gewinnung von Aspirationsmaterial aus dem Sternum ist oft sehr schwierig, besonders wenn in späteren Stadien ein sehr kompaktes Mark vorhanden ist. Bei ausgeprägten Fällen findet man bis zu 40 - 90 % der weißen Bildungsreihe von lymphatischen Zellen eingenommen; dabei überwiegen in der Regel die reifen Formen und die typischen Lymphoblasten werden ungefähr in gleichem Prozentsatz wie in der Peripherie angetroffen; je zahlreicher sie auftreten, desto rascher ist der Krankheitsverlauf. Mitoseformen sind nur selten beobachtet worden (KLIMA, 1938; ROHR, 1960). Im Gegensatz zum Blutbefund findet man im Knochenmark häufig vermehrt Retikulumzellen, die in ihrem schwachen Zytoplasmasaum Fetttropfen enthalten können (ROHR, 1960). Granulo- und erythropoetische Vorstufen treten mit zunehmender Proliferation der Lymphocyten zurück.

Verlauf und Prognose

Die Dauer einer chronisch-lymphatischen Leukämie beträgt im allgemeinen 2,5 - 6 Jahre, also etwas länger als bei anderen Leukämien. In der Regel wird die Prognose mit zunehmendem Alter der Patienten günstiger, so daß bei 55 - 60jährigen Überlebenszeiten von 15 - 20 Jahren vorkommen, weshalb diese Verlaufsformen von DAMESHEK und GUNZ (1958) als "benigne" bezeichnet wurden. Jedoch sind sie nicht scharf von den anderen "malignen" Formen abzugrenzen und zeigen schließlich auch die gleiche Symptomatologie.

Die Prognose wird dabei von dem Ausmaß der Drüsen- und Organtumoren, der Anämie und den hämorrhagischen Erscheinungen bestimmt. Trotz vielfältiger Therapieversuche ist die Prognose aus den eingangs geschilderten Gründen bis heute noch infaust. Teilremissionen lassen sich durch medikamentöse Behandlung (vergl. nächstes Kapitel) und Transfusionen erreichen, in einzelnen Fällen werden sie nach interkurrenten Infekten, operativen Eingriffen oder ganz selten auch spontan beobachtet.

Außer den oben genannten Faktoren bestimmen die möglicherweise auftretenden Komplikationen oder Zweitkrankheiten den Krankheitsverlauf. Art und Zahl der Komplikationen ergibt sich aus den pathologisch-anatomischen, zytologischen, biochemischen und immunologischen Veränderungen bei Lymphadenosen; als letal wirkende Faktoren sind dabei Pneumonien oder allgemeine Sepsis zu nennen.

"Als Zweitkrankheiten bezeichnet man solche Erscheinungen, die bereits vor Ausbruch der Leukämie bestanden haben oder im Verlauf unabhängig davon aufgetreten sind" (zitiert nach HARWERTH und Mit.). Es ist verständlich, daß oft nicht sicher zu unterscheiden ist, ob diese Zweitkrankheit rein zufällig oder doch syntrop mit der vorliegenden Leukämie vorkommt. Man rechnet hierzu: Carcinome, Tuberkulose, verschiedene Tumoren des lymphatischen Systems und perniciöse Anämie; die Bedeutung von Arteriosklerose, Gicht und Lipoidspeicherkrankheiten ist in diesem Zusammenhang noch sehr umstritten.

Da die zytochemischen und biochemischen Untersuchungen bei Leukämien in jüngster Zeit an Bedeutung gewonnen haben, möchte ich an dieser Stelle etwas ausführlicher darauf eingehen.

Zur Zytologie sei kurz folgendes erwähnt: GRUNDMANN (1959) unterschied makronukleoläre Follikellymphocyten und multinukleoläre Sinuslymphocyten, die mit einer modifizierten Methylenblaulösung im Ausstrich des peripheren Blutes nachgewiesen werden können. Bei der chronisch-lymphatischen Leukämie sollen fast ausschließlich die Follikellymphocyten vermehrt sein. Die Chromosomenveränderungen, wie man sie bei akuten und chronischen Leukämien fand, konnten bei lymphatischen Leukämien noch nicht festgestellt werden.

Bei der Erforschung der Zellstruktur wurden folgende Methoden verwendet:

Phasenkontrastmikroskopie
Supravitalfärbung
Fluorochromierung
Elektronenmikroskopie

Diese Verfahren sind in ihrem Wert bei Leukämien noch sehr umstritten und außerdem liegen so unterschiedliche Befunde vor, daß sie hier im einzelnen nicht wiedergegeben werden sollen.

Zytochemie und Biochemie

Man verwendet folgende Methoden:

1. Die biochemische Analyse von Blut- und Knochenmarkszellen
2. Nachweis bestimmter Zellbestandteile in der Einzelzelle durch zytochemische Reaktionen; in der Regel erhält man hierbei nur qualitative Ergebnisse (DANIELLI, 1953; MIALE, 1962).

Der Gehalt an RNS bestimmt die Basophilie der unreifen Zellen; bei chronischen Lymphadenosen ist er nur selten oder überhaupt nicht erhöht im Gegensatz zu den akuten Leukosen (CHARGRAFF, 1950; CARVALHO, 1960), zu den leukämoiden Reaktionen und den nicht leukämischen Proliferationserscheinungen der Hämoopoese. CHARGRAFF, 1950, und SIBATANI (1960) nehmen jedoch bei entarteten weißen Zellen einen anderen Aufbau der RNS an als bei normalen Zellen. - Der DNS-Gehalt der leukämischen Zellen ist bei chronischen Formen meist normal, selten erhöht, zumindest in den haploiden Zellen (DAVIDSON, 1950; HALE und WILSON, 1960); diese Befunde werden nicht von allen Autoren bestätigt. WILLOUGHBY und WAISMANN (1957) haben qualitative und quantitative Veränderungen im Nukleotidgehalt leukämischer Zellen festgestellt. Als mögliche Ursache für die gesteigerte Zellteilung sehen einige Autoren den normalen DN-ase-Gehalt bei vermindertem entsprechendem Inhibitor an (HENSTELL, 1952; WILL, GLAZER und VILTER, 1957). Auch diese Veränderungen werden nicht allgemein als spezifisch für Leukämien angesehen (HARWERTH und Mit.)

Nach Untersuchungen von z.B. STORTI (1952) und VAUGHAN JONES (1962) scheint der Glykogengehalt der Lymphocyten bei chronischen Lymphadenosen erhöht zu sein, und zwar je mehr, je unreifer die Zellen sind (ASTALDI und VERGA, 1957), also genau umgekehrt

wie bei normalen Zellen. Der vermehrte Glykogengehalt bei Leukämien soll auf unspezifische Stoffwechselsteigerungen zurückzuführen sein; quantitative biochemische Bestimmungen bei verschiedenen Krankheitsbildern haben diese Befunde bestätigt.

Von den meisten Autoren wird eine negative Lipidreaktion bei lymphatischen Fällen angegeben, während UNDRITZ (1952) und HERTL (1960) eine schwach positive Reaktion feststellten. Bei chronischen Lymphadenosen zeigten einzelne Zellen häufig bei Anfärbung mit Sudanschwarz B eine feinkörnige positive Reaktion, wie sie bei normalen Lymphocyten nicht vorkommt (HAYHOE, 1960). BOYD (1930) und POLLI (1953) weisen auf einen erniedrigten Lipidgehalt hin, was von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnte.

Im Gegensatz zu den akuten Formen weisen die Lymphoblasten und Lymphocyten bei chronischen Lymphadenosen eine negative Per-oxydasereaktion auf.

Bei akuter und chronischer Lymphadenose sind die Indices für alkalische Phosphatase bei den neutrophilen Granulocyten normal oder erhöht, während bei den Lymphocyten keine alkalische Phosphatase nachzuweisen ist. Über die saure Phosphatase liegen noch sehr wenige Ergebnisse vor (RABINOVITCH, 1948; FRIEDERICI, 1955); sie ist bei chronisch-lymphatischer Leukämie wahrscheinlich vermindert.

Auf weitere zytochemische und biochemische Enzymbestimmungen soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden, da die Ergebnisse bei den verschiedenen Autoren stark variieren und in ihrer diagnostischen Bedeutung noch sehr umstritten sind. Die Untersuchungen auf veränderten Gehalt an anorganischen Substanzen sind noch spärlich und die Befunde sehr unterschiedlich; jedoch scheint ein verminderter Gehalt an Zink und Kupfer bei chronischen Lymphadenosen wie auch bei den Myelosen bewiesen zu sein (VALLEE und ALTSCHULTE, 1949; DENNES, 1961).

Stoffwechsel- und Enzymstörungen

Von den Aminosäuren war Glutamin meist vermindert oder gar nicht vorhanden; die Glutaminsäure war in den Zellen und im Plasma, Asparaginsäure, Phenylalanin, Alanin, Tyrosin und Prolin waren nur im Plasma erhöht. Die Aminosäureausscheidung im Harn soll dabei nicht sehr verändert sein.

HARDIN und Mit. (1954) stellten einen verminderten Glutathiongehalt fest; radioaktiv-markiertes L-Cystin wurde langsamer in die

Zellen aufgenommen, hatte aber eine längere Verweildauer; ähnliche Verhältnisse sollen bei Leucin, Formiat und Glycin vorliegen. Die Untersuchungen an Enzymen des Aminosäure- und Eiweißstoffwechsels weisen bei den verschiedenen Autoren widersprechende Ergebnisse auf und sind daher bis jetzt noch nicht diagnostisch zu verwerten.

Die Befunde über den Kohlehydratstoffwechsel sind ebenfalls nicht einheitlich. Nach Ansicht der meisten Autoren sollen leukämische Leukocyten ausgeprägte aerobe Glykolyse zeigen, während die Glukoseutilisation und die Laktatbildung bei chronischen Leukämien geringer ist als unter normalen Verhältnissen.

Nach LÖHR (1961) sind bei den chronischen Lymphadenosen die Enzymkonzentrationen der Leukocyten normal bis auf folgende Ausnahmen:

- "1. Die alkalische Phosphatase fehlt in leukämischen Lymphocyten.
2. Die Hexokinase entspricht bei leukämischen Lymphocyten etwa der der Granulocyten.
3. Der Gehalt an Glutathionreduktase ist in Lymphocyten kleiner als in Granulocyten.
4. Pyruvatkinase, GOT, GPT und Glutamatdehydrogenase weisen in leukämischen Lymphocyten höhere Aktivitäten auf als in normalen Lymphocyten."

Die qualitativen biochemischen Unterschiede zwischen leukämischen und normalen Zellen sind jedoch nicht eindeutig geklärt.

Die Porphobilinogensynthese ist bei chronischen Lymphadenosen gegenüber der Norm deutlich vermindert.

Von den Vitaminen ist die Folsäure bei Leukämien in den Zellen deutlich erhöht, im Harn und Serum besteht kein wesentlicher Unterschied zum normalen Gehalt (HUTCHINSON und BURCHENAL, 1954). Der nach neueren Untersuchungen verminderte Vitamin-C-Gehalt im Plasma und in den Zellen ist nicht als streng spezifisch für Leukämien anzusehen (WALDO und ZIPF, 1955). Vitamin B₁₂ ist in den Zellen (THOMAS und ANDERSON, 1956) und im Serum im Gegensatz zu den chronischen Myelosen und Monozytenleukämien nicht erhöht.

Der Histaminspiegel ist bei Lymphadenosen ungefähr normal (THIERSCH, 1947) und abhängig von der Zahl der Basophilen (VALENTINE, 1950, EHRICH, 1953).

Immunhämatologie

In der Immunhämatologie versucht man, Unterschiede in den Antigenstrukturen leukämischer und normaler Zellen zu finden. Dabei geht man von der Behauptung aus, daß die Leukocytenproliferation immunologisch bedingt sei (DAMESHEK und SCHWARTZ, 1959). Signifikante Unterschiede in der Antigenität und im immunologischen Verhalten wurden bis heute aber noch nicht gefunden (DAUSSET, 1954; ENGELFRIET, 1961), ohne daß diese Möglichkeit ganz ausgeschlossen werden dürfte.- Nach Untersuchungen von KILLMANN (1959) treten Autoagglutinine nur sehr selten auf, während Isoagglutinine sich etwas häufiger nach zahlreichen Bluttransfusionen bilden können. Nicht ganz so selten ist das Vorkommen von hämolysierenden Antikörpern; sie können ebenfalls nach gehäuften Bluttransfusionen entstehen. Daneben begegnet man autoimmunhämolytischen Anämien bei chronischen Lymphadenosen relativ häufig (SINGER und DAMESHEK, 1941; FRENGER, 1961). Klinische Zeichen sind normochrome Anämie, Retikulozytenvermehrung, Aniso- und Sphärocytose sowie vermehrtes indirektes Serumbilirubin mit erhöhter Farbstoffausscheidung.

Die Lebensdauer der Erythrocyten ist dabei stark verkürzt. Der direkte Coombs-Test ist häufiger positiv als der indirekte. Als Ursache hierfür nahm man eine Bildung von inkompletten Wärmeagglutininen an, während Wärmehämolysine nur selten nachgewiesen werden. -Die eigentlichen Ursachen für solche immunologischen Veränderungen wurden noch nicht gefunden, weshalb die verschiedenen Hypothesen hier nicht wiedergegeben werden sollen. Einige Autoren (BRAUNSTEINER, 1959; SOKAL und PRIMIKIROIOS, 1961) konnten bei leukämischen Lymphocyten eine geringere Fähigkeit zu allergischen und hyperergischen Reaktionen feststellen.

Die bei den Lymphadenosen bestehenden Veränderungen der Serumeiweißkörper und die dadurch bedingten anderen Reaktionen sind unspezifisch und als Zeichen einer Dysproteinämie, wie sie bei neoplastischen Prozessen vorkommt, oder einer Paraproteinämie zu werten.

Der Gesamteiweißgehalt ist in der Regel nicht verändert, eventuell leicht vermindert (RIVA, 1960) oder in Ausnahmefällen bei zusätzlicher Paraproteinämie erhöht (SPENGLER, 1961).

In den Serumeiweißfraktionen zeigen sich erst in fortgeschrittenen Stadien Veränderungen. In der Regel besteht eine Hypo-, in selteneren Fällen sogar eine Agammaglobulinämie; die Angaben über die Häufigkeit variieren, aber allgemein kann man sagen, daß mit fortschreitender Entwicklung des Krankheitsbildes die γ -Globuline abnehmen. Parallel damit geht meist eine Verminderung der β_2 -Globuline (SELIGMANN und BURTIN, 1960). Infolgedessen kann es zu einem "Antikörpermangelsyndrom" kommen; bei alleiniger Verminderung der β_{2M} - und β_{2M} -Fraktionen spricht man auch vom "normogammaglobulinämischen Antikörpermangelsyndrom" (SCHEIDEGGER, 1957/58). In diesen Veränderungen ist neben der Alteration der Granulopoese die verminderte Resistenz gegenüber Infektionen zu suchen. Die Antikörperbildung ist dabei eingeschränkt oder fehlt dabei vollständig.

Nach Ansicht der meisten Autoren ist der Properdinhalt im Serum vermindert (HUNTER und HILL, 1958; MANAI, 1961), worauf ebenfalls eine erhöhte Infektanfälligkeit zurückzuführen sein soll. Der Komplementgehalt ist deutlich oder stark erhöht (PERLICK, 1960); unter dem Einfluß von ACTH, Corticoiden, Röntgenstrahlen oder Cytostatika kann ihr Spiegel absinken, was eine zusätzliche Resistenzminderung bewirkt.- Das Haptoglobin ist bei chronischen Lymphadenosen im Gegensatz zu akuten Leukämien nicht erhöht (IVANYI, 1961); bei hämolytischen Prozessen wird es vermehrt verbraucht und kann somit völlig aus dem Blut verschwinden (BRUS und LEWIS, 1959).

Das Fibrinogen ist in komplikationslosen Fällen meist erniedrigt, besonders wenn es sich um ältere Patienten jenseits des 60. Lebensjahres handelt (SCHULZ, 1953). Andere Glykoproteide zeigen bei chronisch-lymphatischen Leukämien keine oder nur geringe Veränderungen, was differentialdiagnostisch zur Abgrenzung gegen Morbus WALDENSTRÖM wichtig ist.- Neuraminsäure und Diphenylamin sind ebenfalls im Gegensatz zur akuten Leukämie nicht vermehrt.

Paraproteinämien sind bei Lymphadenosen seltener als Dysproteinämien. Meist scheinen Makroglobulien vorzukommen (SCHULER, 1952; FAIRLEY und SCOTT, 1961); die atypischen Proteine sind dabei in der Regel in der β - und γ -Globulinfraktion zu finden; der Waaler-Rose-Test ist in seltenen Fällen positiv (BARTFELD, 1960). Bei Patienten mit chronischer Lymphadenose wurde von einigen Autoren (OLIVIA und TRAMONTANA, 1950; MILLER, 1961) vermehrt ein

sogenannter "Lymphocytosis-Stimulating Factor" gefunden.

Das Serumeisen ist besonders in fortgeschrittenen Stadien meist vermindert, während das Serumkupfer fast immer deutlich erhöht ist, eventuell bis zu 200 % (HEILMEYER, 1959).

Wie an anderer Stelle für Harnbefunde festgestellt wurde, ist die Harnsäure im Blut infolge der vermehrten Abbauvorgänge erhöht, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei myeloischen Leukämien.

Bei chronischen Lymphadenosen ist der Grundumsatz in der Regel erhöht, nur selten werden aber Steigerungen um + 60 bis + 80 % beobachtet (DAMESHEK und GUNZ, 1958). Als Ursache hierfür sind einerseits die leukämischen Veränderungen in der Schilddrüse selbst verantwortlich zu machen, andererseits scheinen noch bisher ungeklärte Faktoren eine Rolle zu spielen. Die Erhöhung des Grundumsatzes ist dabei möglicherweise mehr von dem veränderten Eiweißstoffwechsel mit negativer Stickstoffbilanz als von der Vermehrung und Unreife der Leukocyten selbst abhängig. Genaue Aussagen lassen sich aber hierfür noch nicht machen.

Die Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie

Bei jeder Behandlung muß man daran denken, daß eine Heilung nicht möglich ist, sondern daß nur einzelne Remissionen erzielt werden können. Wie bereits bei der myeloischen Leukämie besprochen wurde, sollten folgende Richtlinien für einen maximalen Erfolg beachtet werden:

1. Eine spezifische Therapie soll erst bei stärker ausgeprägten Allgemeinsymptomen angewandt werden.
2. In fortgeschrittenen Stadien sind Kombinationsbehandlungen den einseitigen Medikationen vorzuziehen.

I. Allgemeinbehandlung

1. Die hämorrhagische Diathese

- a) Bei Pancytopenie durch Zytostatika Mittel absetzen!
- b) Frisches (3-4 Stunden altes) Thrombocyten-reiches Blut (FREIREICH, 1959)
- c) Prednisongaben zur Erhöhung der Kapillarresistenz (LOUIS, 1956)

- d) Lokal blutstillende Maßnahmen: Kauterisation; Thrombinpräparate wie Topostasin (Roche), Akritthrombin (Behring); Fibrinschwamm, Präparat Fibrospum (Nordmark).

2. Fieber und Infektionen

- a) Nach Resistenzbestimmung gezielte Behandlung mit Antibiotika und Sulfonamiden in hohen Dosen, oral verabfolgt (MIKHAILOFF, 1954; HAUSMANN, 1960)
- b) Butazolidin und Irgapyrin (HEILMEYER, 1953)
- c) γ -Globulin-Substitution, wobei jedoch die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen besteht (DIAMOND und MILLER, 1961; NORDEN, 1961)
- d) Substitution von Properdin (HUNTER, 1958)
- e) Nystatinpräparate bei Gefahr von Mykosen

Während der Behandlung werden heute nur noch selten künstlich Infektionen herbeigeführt, da die Gefahr einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes immer noch größer ist als die Chance für eine Remission.

3. Anämie

- a) Am besten ist die antileukämische Behandlung mit Zurückdrängung der leukämischen Proliferation (vergl. unten)
- b) Prednison 5-30 mg/die, nach 3 Monaten 10-20 mg
- c) Anabole Hormone (NORDEN, 1961)
- d) Bluttransfusionen sind im allgemeinen nur kurzfristig wirksam; sie sollen erst bei einem Hb-Spiegel von unter 10 mg% gegeben werden, außer bei schweren akuten Blutungen
- e) Indikationen für eine Splenektomie:
- α) Erythrocytenabbau bevorzugt in der Milz (WEINREICH, 1959)
 - β) Bei Nichtansprechen auf Zytostatika und Corticosteroide
 - γ) Bei Panzytopenie, die nicht zu beeinflussen ist (FISHER, 1951)

Das Ausmaß des Milztumors allein stellt keine Indikation dar!

Wirkungslos oder kontraindiziert sind Eisen, Leberextrakte, Vitamin B₁₂, Folsäure oder Cobalt.

4. Dringliche operative Eingriffe

Im allgemeinen ist von Operationen abzuraten mit Ausnahme bei auftretender Lebensgefahr, die durch chirurgische Eingriffe beseitigt werden kann, so z.B. bei Verlegung der Atemwege durch Tonsillenvergrößerung, bei Milzruptur mit intra-abdominellen Blutungen u.a.; die Operation soll möglichst zur Zeit der Remission erfolgen.

5. Anurie (nach WEISBERGER in 47% der Fälle)

- a) Folsäureantagonisten
- b) Prophylaktisch NaHCO_3 , purinarmer Kost, viel Flüssigkeit
- c) Alkalische Wasser zur Alkalisierung des Urins, um die Ausfällung der Harnsäure zu verhindern
- d) Bei Oligurie, Anurie, Urämie: Katheterismus, Spülungen des Nierenbeckens, künstliche Niere

II. Physikalische Therapie

1. Röntgenbestrahlung

Erfolge sind durch direkte und indirekte Strahlenwirkung zu erreichen, im Gegensatz zu den akuten Formen der Leukämie; bei Bestrahlung der Lymphknoten kann eine Rückbildung der Tumoren beobachtet werden; bei einer Milzbestrahlung tritt auch eine indirekte Wirkung ein mit Normalisierung des Knochenmarks (PARSON, 1954), Rückgang von leukämischen Infiltrationen (BAUER, 1957), des Priapismus, der Lymphome und der Retinitis; die Anämie und Thrombocytopenie werden weniger günstig beeinflusst.

Die Teilbestrahlungen der Milz erfolgen meist mit Einzeldosen von 100-200 r, die Gesamtdosis ist von Fall zu Fall verschieden. Die Lymphdrüsen werden mit 50-100 r, insgesamt mit 1000 r bestrahlt. Total- oder Abschnittsbestrahlungen bringen oft gute Erfolge.-

Mit der Zunahme der Rezidive wächst die Resistenz gegenüber Strahleneinwirkungen bei allen chronischen Leukämien.

Als Nebenerscheinung tritt häufig der sogenannte "Strahlenkater" mit Inappetenz, Nausea und Erbrechen auf.

2. Radioisotope

Die Erfolge, die man durch Verabreichung von Radioisotopen erzielt, sind außer in den Frühstadien im allgemeinen nicht so gut wie bei Anwendung von Röntgenstrahlen. Außerdem rufen sie - wie allerdings auch andere Behandlungsmethoden - vielfältige Nebenwirkungen hervor, da die vermehrt profilierenden Gewebe bevorzugt werden. So können Knochenmarkshypo- oder -aplasie (BEACONSFIELD, 1952; HEILMEYER, 1961) oder schwere zusätzliche Schädigungen in Milz, Lymphknoten, Nieren und Gonaden entstehen.

a) Radiophosphor

P_{32} ist ein reiner β -Strahler; die Energie der Elektronen beträgt 0,68 MeV, die HWZ 14,3 Tage und die Reichweite im Gewebe durchschnittlich 2 mm, maximal bis 8 mm.- Erstmals wurde P_{32} bei chronischen Lymphadenosen von LAWRENCE und Mit. (1939) angewandt. Wie aus den obengenannten Daten ersichtlich ist, bleibt die Wirkung im Gewebe jeweils auf kleine Bezirke beschränkt; daneben ist die Aktivität im Knochenmark relativ gering im Vergleich zu der in den Lymphknoten, Milz oder Leber. Neben einer Verminderung der Leukocyten wird auch eine bessere Ausreifung der Zellen in allen lymphopoetischen Geweben beobachtet und die Anämie meist gebessert. Die Milz- und Lymphknotentumoren werden in der Regel nicht so gut zurückgebildet wie unter Röntgenbehandlung.

Die Dosierung hat individuell entsprechend den Beschwerden zu erfolgen; bei einer Leukocytenzahl von 20.000/cmm wird die Behandlung abgebrochen. Wegen der schlechten Resorption von P_{32} wird er bevorzugt intravenös appliziert.

b) Radiogold

Au_{198} ist ein β - und γ -Strahler mit einer HWZ von 2,69 Tagen; die Elektronenreichweite im Gewebe beträgt maximal 3,8 mm, durchschnittlich 1 mm; die biologische Strahlenwirkung beruht zu 90% auf den β -Strahlen.- Eine erfolgreiche Anwendung wurde erstmals von HAHN und Mit. (1946) beschrieben.

ben; die Wirkung ist ähnlich wie bei P_{32} ; sie ist nach 14 Tagen im Blutoild, nach 2-3 Wochen durch den Rückgang von Leber- und Milztumor zu erkennen.

Hauptsächlich wird Au_{198} angewandt bei chronischen Lymphadenosen mit leukämisch bedingter Milz- und Lebervergrößerung, da das Goldisotop zu 80 - 85% in den Reticuloendothelien der Leber (SHÉPPARD, 1947) und zu 10 - 15% in der Milz gespeichert wird. Es wird als kolloidale Suspension injiziert, im allgemeinen mit 0,8 - 1,2 mC/kg Körpergewicht.

- c) Mit Y_{90} , Na_{24} und As_{76} konnten nur unbefriedigende Ergebnisse gesehen werden.

In einigen Fällen versuchte man eine Therapie, indem man mit subletalen Dosen bestrahlte und dann das aplastische Knochenmark durch autologe oder homologe Transplantate ersetzte (MIYOSHI, 1961). Die erhoffte Proliferation der übertragenen Knochenmarkszellen blieb jedoch aus, oder die Patienten starben kurz nach den Bestrahlungen an Sekundärinfektionen (MATHE, 1960) oder der sogenannten "Sekundärkrankheit", die durch die Bestrahlung verursacht wird und sich in Gewichtsverlust, Diarrhoe und atrophischen Dermatitis äußert. Aus diesen Gründen muß diese "Therapieform" noch als sehr fraglich erscheinen.

III. Chemotherapie

Die ältesten Mittel in der Leukämiebehandlung waren das Arsen in Form der Fowler'schen Lösung und das Benzol, die beide beträchtliche Nebenwirkungen zeigten und vor allem inzwischen als leukämogene Substanzen erkannt wurden. Durch die Entwicklung besserer Behandlungsmethoden wurde ihre Verabreichung mit Ausnahme in den frühesten Stadien fast ganz aufgegeben. Die heute üblichen Medikamente sind folgende:

1. Steroidhormone

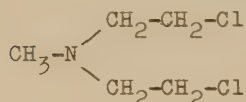
Steroidhormone sind am wirksamsten in Bezug auf die allgemeinen subjektiven Beschwerden; außerdem kann das rote Blut-

bild günstig beeinflußt werden. Nach einem initialen Anstieg der Leukocyten, vorwiegend der Lymphocyten, bei Prednisongaben (PEARSON, 1949; SHAW, 1961) ist meist ein deutlicher Abfall dieser Zellen zu erkennen.- Die Remissionen durch Corticoide sind kurz (SHAW, 1961), unzureichend und fast ohne Einfluß auf Leber- und Milztumor (SHAW, 1961). Deshalb sind sie nicht bei unkomplizierten Fällen zu verwenden, sondern mehr bei Patienten mit zusätzlicher hämolytischer Anämie und Thrombocytopenie, in Dosen von 20 - 40 mg (LIBANSKY, 1960). Außerdem sind sie bei therapierefraktären Fällen mit und ohne Knochenmarkinsuffizienz und als Zusatztherapie bei anderen antileukämischen Behandlungsversuchen angebracht (STACHER, 1960).

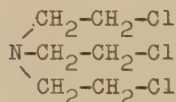
2. Stickstofflost = Nitrogen-Mustard=Dichloren=Sinalost

Stickstofflost ist besonders im Anfang gut wirksam. Eine Kurddosis von 30 - 40 mg ist in Tagesdosen von 1-2 mg am besten.
Formeln:

a) Methyl-bis (β -chloraethyl)-amin



b) Tris-(β -chloraethyl)-amin



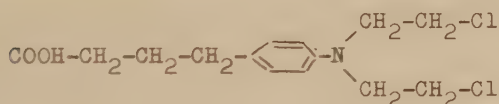
3. Chlorambucil=CB 1348=Leukeran (GALTON, 1955-61)

Chlorambucil greift bevorzugt die Lymphocyten an (MAGALINI, 1958; PILLERS, 1958), senkt daneben den Thrombocyten- und Granulocyten Spiegel, greift die Erythropoese und Hämoglobinsynthese an und läßt die Myelopoese unbeeinflußt.

Die Tagesdosis beträgt 0,03-0,3 mg/kg Körpergewicht per os bei mindestens vierwöchiger Behandlung (GALTON, 1955).

Die Nebenwirkungen sind gering, sie bestehen in Nausea, Schwindel und selten Dermatitis; aus den verschiedenen genannten Gründen wird dieses Medikament als Zytostatikum der Wahl angesehen.

Formel: Bis-(β -chloraethyl)aminophenylbuttersäure

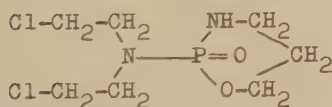


4. Endoxan=B 518 = Cytosan

Endoxan wirkt ähnlich wie das Chlorambucil (BIERBRAUER, 1961), führt aber meist nur zu Teilremissionen, das heißt zu keiner prozentualen Abnahme der Lymphocyten bei allgemeinem Leukocytenabfall (ROSAS, 1960), hat nur geringe Wirkung auf Lymphome und Milztumor (HAAR, 1960). Die üblichen Nebenwirkungen sind gering und meist reversibel; es ist schneller wirksam als z.B. Stickstofflost, depressorisch auf Monocyten, Lymphocyten, Granulocyten, nicht auf Thrombocyten; die Erythropoese wird nur gering beeinflusst.

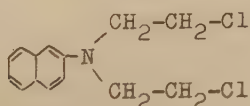
Die tägliche Dosis beträgt 200-300 (400) mg i.v., die Gesamtdosis 8-10 g; nach Remission kann man auch perorale Gaben verabreichen.

Formel: N,N-Bis(β -chloraethyl)-N',O-propylenphosphorsäure-ester-diamid



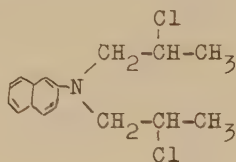
5. R 48 (DE BLASIIS, 1952)

Formel: β -Naphtyl-bis-(2-chloroethyl)amin



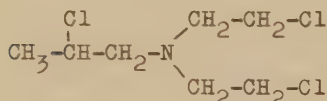
6. R 151 (LOVISETTO, 1958)

Formel: β -Naphthyl-bis-(2-chlorpropyl)-amin



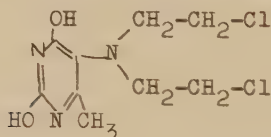
7. Novembichin (LOVISETTO, 1958)

Formel: 2-Chlorpropyl-bis-(2-chloroethyl)aminohydrochlorid



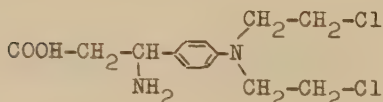
8. Dopan (HAYES, 1961)

Formel: 2,6-Dioxy-4-methyl-5(2-chloroethyl)aminopyrimidin



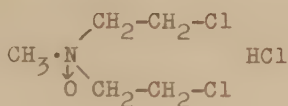
Melphalan = Sarcolysin (LOVISETTO, 1958)

Formel: Bis-(2-chloroethyl)p-aminophenylalanin



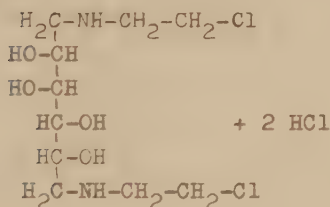
10. Mitomen = Nitromin (HÖRLIN, 1957)

Formel: Methyl-bis-(β -chloraethyl)amin-N-oxd-hydrochlorid



11. Mannomustin = DCM = Degranol (SELLEI, 1956)

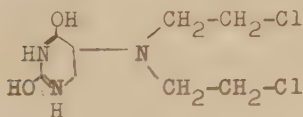
Formel: 1,6-Bis(β -chloraethylamino)-1,6-desoxy-D-mannitoldi-hydrochlorid



12. Uracil-Mustard (KENNEDY, 1961)

Wirkungsspektrum wie bei Chlorambucil (TSANBROM, 1960); es wird verabreicht in Kapseln zu 1-5 mg; Initialdosis 10 mg/die; Kurdosis 0,5-0,8 mg/kg Körpergewicht.

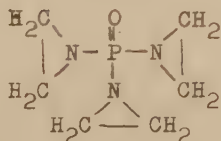
Formel: 5-Bis-(2-chloraethyl)aminouracil



13. (Thio)TEPA = Triäthylenphosphoramid (ZARAFONETIS, 1955)

Formel:

(S)

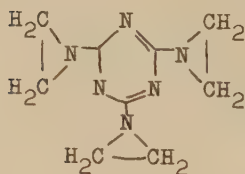


14. TEM = Triäthylenmelamin

Die therapeutische Breite dieser Substanz ist gering; man erreicht vollständige und schnell vorübergehende Remissionen oder Teilremissionen (WRIGHT, 1950; DIAMOND, 1958), eine Normalisierung des peripheren Blutbildes, der prozentualen Verteilung von Lympho- und Granulocyten und des Knochenmarkes sowie einen Rückgang der Lymphome und der Splenomegalie. Von den Nebenwirkungen stehen unerwartete Leukopenien mit hämorrhagischen Diathesen ganz im Vordergrund (HEILMEYER, 1952); ca. 8 Stunden nach der Applikation treten Anorexie, Nausea und Diarrhoen auf; daneben kommen hämolytische Anämien, Alopecien und urticarielle Hautreaktionen vor (AXELROD, 1953).

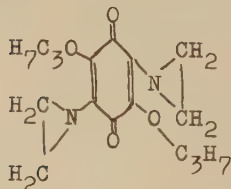
Es besteht eine individuell stark unterschiedliche Ansprechbarkeit; am besten gibt man Initialdosen von 2-3 mg/die 2-3 Tage lang, dann wartet man 8-10 Tage ab und erhöht danach die Dosis; als Gesamtdosis benötigt man durchschnittlich 20 mg bis zur Remission, Erhaltungsdosen sind nicht mit TEM anzusetzen!

(2,4,6-Tri-aethylenimino)-s-Triazin



15. E 39 "Bayer"

Formel: 2,5-Bis-n-propoxy-3,6-bis-aethylenimino-benzochinon(1,4)

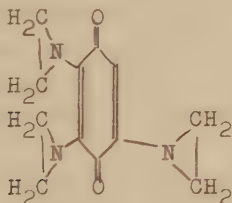


16. Trenimon "Bayer" (BERNHARD, 1957; GERHARTZ, 1960)

Mit Trenimon werden gute Erfolge erzielt, in 50% Vollremissionen, in ca. 30% Teilremissionen; am wenigsten scheint dabei das Differentialblutbild und die Anämie gebessert zu werden (MEYTHALER, 1957). Als eine Nebenwirkung tritt häufig Nausea auf, sonst sind sie unbedeutend. Die Wirkung tritt relativ schnell ein und betrifft alle Systeme (BIERBRAUER, 1961).

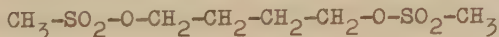
Man injiziert zunächst täglich oder zweitägig 0,001 bis 0,002 mg/kg Körpergewicht; später gibt man 1-2 Tabletten pro Tag von je 0,5 mg.

Formel: 2,3,5-Tris-aethyleniminobenzochinon-(1,4)



17. Myleran = Busulfan

Dieses Medikament ist nicht so wirksam wie bei chronisch-myeloischer Leukämie und wird deshalb hier nur selten verwendet. Formel: 1,4-Dimethansulfonyloxybutan



In einigen Fällen wurde eine Vago- oder Sympathikotomie durchgeführt, und man konnte 6 Wochen danach eine absolute Lymphopenie sehen; dieses Verfahren ist aber nicht allgemein verbreitet.

Leukämioide Reaktionen

Definition:

"Die 'Leukämoiden Reaktionen' (KRUMBHAAR, 1926) sind ein hämatologisches Syndrom, das als besondere Antwort des hämatopoetischen Gewebes, insbesondere des Knochenmarkes, auf verschiedene endogene oder exogene Noxen auftritt. Sie sind prinzipiell durch zwei hämatologische Befunde charakterisiert:

1. durch mehr oder minder ausgeprägte Zunahme der Leukocyten im Blut,
2. durch eine prozentual verschieden hohe Zahl unreifer weißer Blutkörperchen in der Peripherie."

Die zwei Grundformen der leukämoiden Reaktionen sind die myelische und die seltener auftretende lymphatische Form. Die Häufigkeit dieser Erscheinungen ist nur schwierig anzugeben, weil keine ausreichenden Kasuistiken vorliegen. Jedoch kann man behaupten, daß leukämioide Reaktionen bei Kindern häufiger auftreten als bei Erwachsenen.

Wie aus der Nomenklatur hervorgeht, handelt es sich bei diesen Prozessen nicht um völlig selbständige Blutkrankheiten, sondern um sekundäre Veränderungen, die in Abhängigkeit von anderen Grundkrankheiten auftreten oder verschwinden. Die Manifestation der leukämoiden Reaktionen erfolgt dabei im allgemeinen nach dem klinischen Ausbruch des Grundleidens und überdauert dieses meist nur kurz oder überhaupt nicht. Die verschiedenen Erscheinungen sind als besondere Abwehrmechanismen des Körpers aufzufassen, wenn er sich mit stark antigen wirkenden oder allgemein toxischen Stoffen auseinanderzusetzen hat. Dabei muß eine besondere individuelle Disposition für solche Vorgänge angenommen werden, wie dies auch von anderen hyperergischen Reaktionen bekannt ist. Die Grundkrankheit soll angeblich durch diese leukämoiden Veränderungen ihrerseits nicht beeinflußt werden.

Die häufigsten Erkrankungen mit leukämoiden Reaktionen sind folgende:

1. Infektionen, besonders Tuberkulose und Septikämien durch verschiedene Kokken
2. Osteomyelosklerose
3. Endogene Toxikosen und exogene Intoxikationen

4. Ausgedehnte Gewebsnekrosen

5. Aktive Knochenmarksregeneration nach Hämolyse, Blutungen u.a.

6. Selten bei malignen Tumoren

(Einzelheiten vergl. im Abschnitt "Lymphatische Reaktionen".)

Im Blutbild findet man Leukocyten mit 100.000 und mehr Zellen, die je nach Art des Reizes und dem Stadium der Grundkrankheit hauptsächlich unreif oder reif vorliegen. Wie aus dem Namen ersichtlich ist, überwiegen bei myeloischer Reaktion die Granulocyten, bei lymphatischer Reaktion die lymphatischen Elemente sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark. Im Prinzip scheint in der Pathogenese dieser beiden Reaktionsformen kein Unterschied zu bestehen, wobei man allerdings die Einschränkung machen muß, daß ihre Entstehung noch nicht völlig geklärt ist.

I. Die myeloische Form

Die Zellen stammen entweder aus dem Knochenmark und werden vor der völligen Ausreifung ausgeschwemmt, oder aber sie werden in heterotopen extramedullären Myelopoeseherden gebildet, wie sie hauptsächlich in der Milz, der Leber und auch im retroperitonealen Gewebe gefunden werden.

II. Über lymphatische Reaktionen vergl. nächstes Kapitel.

Da es sich bei den geschilderten Erscheinungen nicht um Systemerkrankungen wie z.B. bei den echten Leukosen handelt, ist eine spezifische Therapie nicht angezeigt. Auch bei schwersten Formen sollte man mit der üblichen antileukämischen Behandlung zurückhaltend sein, um nicht sekundäre Schädigungen der hier besonders empfindlichen Blutbildungsstätten hervorzurufen.

Bei der Durchsicht der Literatur fand ich einige Fälle, die mir den Verlauf von myeloischen Reaktionen besonders gut zu demonstrieren schienen; deshalb sollen sie hier in kurzer Form wiedergegeben werden.

Bei den ersten drei Patienten handelte es sich um Mitglieder einer Familie, die alle an schwerer Scabies litten. Der Hausarzt verordnete deshalb 33%ige Quecksilbersalbe, die auf

der ganzen Körperoberfläche aufgetragen wurde. Während drei weitere Familienmitglieder (Vater und zwei Kinder) von ihrer Hautkrankheit geheilt wurden, blieb sie bei der Mutter und zwei Kindern bestehen. Als bei ihnen nach kurzer Unterbrechung die Behandlung mit Quecksilbersalbe fortgesetzt wurde, zeigten sich nach 48 Stunden schwerste diffuse grellrote Hautausschläge, und nach weiteren drei Tagen stellten sich Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen im Halsbereich sowie cervicale Drüenschwellungen ein. Nach heutigen Erkenntnissen kann es als gesichert gelten, daß diese Erscheinungen sowie die unten genauer angegebenen Blutbildveränderungen auf einer direkten toxischen Schädigung der Organe beruhten, da das Quecksilber in hoher Konzentration und auf großen Flächen aufgetragen wurde. Dabei muß es zu starker Resorption des Quecksilbers einerseits durch die Haut gekommen sein, andererseits ist eine Quecksilberdampfinhalation anzunehmen, die lokale Schädigungen der oberen Luftwege und allgemeine Vergiftungserscheinungen zur Folge hatte. Daß konstitutionelle Momente ebenfalls eine Rolle spielen müssen, ergibt sich aus der Tatsache, daß nicht alle gleichermaßen behandelten Personen die geschilderten Sekundärererscheinungen aufwiesen.

Leukemoid Blood Pictures of the Myeloid Type

von Hal. Downey, Ph.D., S.G. Major, M.D., J.F. Noble, M.D.

(Folia Haematologica, Bd.41, S.493-511; 1930)

Fall 1

Das 10-jähr. Mädchen wurde am 30.3.1927, ca. drei Wochen nach Auftreten der Scabies und dem Behandlungsbeginn, in die Klinik gebracht. Am Tag vor der Einweisung waren bei der Patientin außer den bereits oben erwähnten Symptomen noch andere Beschwerden aufgetreten: sie hatte mehrmals blutig erbrochen, daneben bestanden schwerste Diarrhoen mit Teerstühlen. Bei der Untersuchung fand man zahlreiche Hautblutungen am ganzen Körper, ebenso waren die Schleimhäute besonders im Bereich der oberen Atemwege schwer geschädigt. Die Milz erschien vergrößert. Im Urin wurde bei mehrmaligen Untersuchungen Albumin gefunden, jedoch keine Zellen. Die Blutbefunde während des Klinikaufenthaltes sind in einer Tabelle wiedergegeben.

Hämogramme Fall I

Datum	4/4	6/4	7/4	8/4	11/4	15/4	20/4	26/4	31/5	10/5
Erythroci.M.	1,17				1,93		2,8		4,96	4,56
Hb in %		36			44		58		78	79
Leukoc.i.Tsd.	17,35	69,5			7,8		6,0		5,4	11,95
Neutr.Segmentk.	35,0	39,5	49,5	65,5	45,5	60,5	58,5	43,0		61,5
Bas.Segmentk.		5,0	2,5	2,5	1,5	-	-	1,5		1,0
Eos.Segmentk.	0,5	6,0	4,0	3,5	2,0	0,5	1,0	3,5		-
Neutr.Metamyel.	24,5	23,0	11,0	2,0	4,5	-	-	-		-
Bas.Metamyeloc.	-	-	1,0	1,0	-	-	-	-		-
Eos.Metamyeloc.	-	0,5	-	-	-	-	-	-		-
Neutr.Myeloc.	24,5	18,0	9,5	1,0	2,5	-	-	-		1,0
Promyeloc.	8,0	-	3,5	-	-	-	-	-		-
Leukoblasten	3,0	-	2,0	-	-	-	-	0,5		-
Kl.Lymphoc.	2,0	4,0	6,0	10,5	19,5	20,0	19,5	4,0		16,5
Mittl.Lymphoc.	-	-	1,5	3,5	3,5	1,5	3,0	1,0		2,5
Gr.Lymphoc.	1,0	2,0	5,0	6,0	12,5	4,5	8,0	10,5		9,0
Monocyten	-	2,0	4,0	2,5	8,0	12,0	9,5	35,5		8,5
Junge Monoc.	-	-	-	1,5	1,0	-	-	ø,5		-
Unbest.Zellen	1,5	-	0,5	1,0	-	1,0	0,5	-		-

Zu Beginn der Erkrankung traten zahlreiche atypische Leukoblasten mit Azurgranula und Riederformen auf. Das rote Blutbild zeigte eine toxisch bedingte Anämie mit Anisocytose, Poikilocytose, Tüpfelung der Erythrocyten, zahlreichen Normoblasten und polychromatischen roten Zellen. Blutungs- und Gerinnungszeit waren noch im Bereich der Norm. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, gingen die Veränderungen im weißen Blutbild relativ schnell zurück, während die Anämie noch etwas länger bestehen blieb. Der klinische Verlauf war im wesentlichen komplikationslos, und am 15.7.1927 konnte die Patientin entlassen werden.

Als das Kind zwei Jahre später untersucht wurde, war es bei bester Gesundheit und das Blutbild völlig normal, so daß eine echte Myelose ausgeschlossen werden konnte.

Fall 2

Bei dem 8-jähr. Patienten traten 5 Tage vor der Klinik-einweisung Schmerzen im Respirationstrakt auf sowie petechiale Blutungen an der gesamten Körperoberfläche. Die Schleimhäute schienen an keinen Stellen mitbetroffen zu sein, ebenso fand man keine Zeichen für eine Nierenschädigung. Da sich bei dem Jungen delirante Zustände entwickelt hatten, wurde der Liquor spinalis untersucht, der jedoch normal zu sein schien. Ebenso blieb die Untersuchung von Herz, Lunge, Milz und Leber ohne Befund. Die Blutuntersuchungen zur Zeit des Klinikaufenthaltes wiesen die in Tabelle 2 wiedergegebenen Ergebnisse auf. Das rote Blutbild zeigte zu Beginn nur eine geringe Anisocytose, einige Normoblasten und polychromatische Erythrocyten, sonst aber keine wesentlichen Veränderungen.

Der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich nur langsam, das Delirium war erst nach einigen Wochen abgeklungen. Am 24.6.1927 konnte der Patient entlassen werden.- Bei der Untersuchung zwei Jahre später war der Junge bei bester Gesundheit. Unreife granulocytäre Elemente waren im Blutbild nicht vorhanden, jedoch war die Zahl der Lymphocyten sehr hoch und die Gesamtleukocytenzahl mit 10.950 Zellen/cmm an der oberen Grenze der Norm. Trotzdem glaubt der Verf., daß auch hier nur eine myeloische Reaktion durch endogene toxische Schädigung vorlag und keine echte Myelose.

Hämogramme Fall II

Datum	3/4	4/4	5/4	6/4	7/4	8/4	11/4	15/4	20/4	26/4	
1927/29	1927	1927	1927	1927	1927	1927	1927	1927	1927	1927	
Erythrocyt. i. M.							4, 13		4, 06		4, 53
Hb in %				68			86		82		84
Leukoc. i. Tsd.	11,9			26,2			10,9		10,6		10,95
Neutr. Segmentk.	23,0	22,0	30,0	24,0	27,5	46,0	43,5	63,0	49,5	63,0	46,5
Bas. Segmentk.	5,0	1,0	2,5	1,5	1,0	2,5	3,5	2,5	2,0	2,5	-
Eos. Segmentk.	4,5	3,0	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5	0,5	1,5	1,0
Neutr. Metamyel.	10,5	13,5	22,5	15,5	21,5	8,5	5,0	2,5	-	-	1,0
Bas. Metamyeloc.	1,0	2,5	0,5	-	1,0	-	-	-	-	-	1,0
Eos. Metamyeloc.	2,0	-	1,5	1,5	-	-	-	-	-	-	-
Neutr. Myeloc.	12,5	12,5	9,0	3,0	21,5	12,5	4,5	1,5	1,0	-	0,5
Bas. Myeloc.	0,5	-	3,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Eos. Myeloc.	-	-	0,5	-	0,5	-	-	-	-	-	-
Promyelocyten	7,5	10,5	5,0	21,5	10,5	2,5	-	-	-	-	-
Leukoblasten	3,0	7,0	7,5	10,5	7,5	1,5	-	-	-	-	-
Myeloblasten	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kl. Lymphoc.	8,0	13,5	5,5	1,0	2,0	12,5	14,5	8,0	5,0	3,0	15,0
Mittl. Lymphoc.	4,0	3,0	1,5	-	-	2,5	3,0	1,0	2,0	-	4,0
Gr. Lymphoc.	4,5	2,0	2,5	7,5	1,5	3,5	18,0	6,5	14,5	8,0	24,5
Monocyten	9,0	5,0	4,5	10,0	4,5	5,5	5,5	13,0	25,5	22,0	7,5
Junge Monoc.	3,0	2,0	2,0	2,0	-	2,0	1,5	1,0	-	-	-
Unbest. Zellen	2,0	1,0	1,5	1,5	-	0,5	-	0,5	-	-	-

Hämogramme Fall III

Datum	3/4	6/4	7/4	8/4	11/4	15/4	20/4	22/4	26/4	19/5	10/5
Erythrocyt. i. M.	3,25				3,65			4,65			4,37
Hb in %	88				85			85		96	80
Leukocy. i. Tsd.	7,2				17,5			11,6		11,3	9,55
Neutr. Segmentk.	42,5	36,0	43,0	40,0	70,5	63,0	64,0	61,5	62,5		43,5
Bas. Segmentk.	1,0	2,5	1,5	-	0,5	5,5	2,5	3,5	-		1,0
Eos. Segmentk.	2,0	1,0	-	1,0	-	1,0	1,5	2,5	3,0		-
Neutr. Metamyel.	3,5	14,5	10,5	8,5	2,0	8,5	-	-	4,5		-
Bas. Metamyeloc.	0,5	0,5	-	-	-	-	-	-	-		-
Eos. Metamyeloc.	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-		-
Neutr. Myeloc.	9,5	23,0	16,0	19,5	8,5	7,5	3,0	2,5	4,0		-
Bas. Myeloc.	-	0,5	-	0,5	-	-	-	-	-		-
Promyelocyten	2,5	7,5	11,5	17,5	2,0	1,0	-	-	-		-
Leukoblasten	0,5	3,0	4,5	6,0	-	-	-	-	-		-
Myeloblasten	-	0,5	0,5	0,5	-	-	-	-	-		-
Kl. Lymphoc.	10,5	5,5	5,5	2,5	8,0	8,5	12,0	15,0	10,5		15,0
Mittl. Lymphoc.	2,5	1,0	1,5	1,0	1,5	-	2,5	2,5	1,0		5,5
Gr. Lymphoc.	4,5	2,5	1,5	-	2,0	1,0	9,5	6,5	6,0		28,0
Monocyten	18,5	1,5	1,5	2,0	5,0	4,0	4,0	4,5	8,5		7,0
Junge Monoc.	0,5	0,5	-	-	-	-	-	-	-		-
Unbest. Zellen	1,5	-	2,0	1,0	-	-	1,0	1,5	-		-

Fall 3

Die Beschwerden der dritten Patientin glichen im wesentlichen denen ihrer Tochter (siehe Fall 1 und Einleitung), weshalb hier nur in Tabelle 3 die Blutbefunde wiedergegeben werden sollen. Zu Beginn der Erkrankung traten sehr viele Plasma- und Mastzellen im peripheren Blut auf; Blutungs- und Gerinnungszeit waren normal. Die Neutrophilen zeigten toxische Veränderungen, die im Laufe von zwei Wochen verschwanden. Von einer typisch toxischen Veränderung des roten Blutbildes wird nichts berichtet. Die Patientin konnte am 22.6.1927 entlassen werden.

Bei der Untersuchung zwei Jahre später fühlte die Patientin sich sehr wohl, Blutbefund vergl. Tabelle; eine Gravidität war in der Zwischenzeit gut verlaufen.

Fall 4

Der vierte von dem Autor mitgeteilte Fall erscheint mir in seinem Krankheitsbild sehr unklar. Eine sichere Zuordnung zu myeloischer Reaktion einerseits oder echter Myelose andererseits muß als zweifelhaft erscheinen, da der Autor den Patienten nur zwei Tage bis zu seinem Exitus beobachten konnte. Retrospektiv wurden dann die Knochenmarkshyperplasie und die Blutbildveränderungen, welche eine Leukocytose von 63.400 Zellen mit deutlicher Linksverschiebung in der Granulocytenreihe zeigten, in Zusammenhang gebracht mit den multiplen Abszedierungen in der Leber, den mesenterialen Drüsen, der Appendix, dem Peritoneum und in den Lungen. Gerade deshalb, weil die hämatologischen Befunde den Veränderungen gleichen, wie sie bei chronischer Myelose vorliegen, möchte ich im Gegensatz zu dem Autor eine Zuordnung zu den myeloischen Reaktionen allein auf Grund des Sektionsbefundes ablehnen.

Lymphatische Reaktionen

nach Rudolf Klima, Wien; Handbuch der Hämatologie (genaue Angaben vergl. Literaturverzeichnis!).

Die ersten Beobachtungen über das Auftreten lymphatischer Reaktionen bei akuten Infektionskrankheiten machte

der Hämatologe Türk in Wien im Jahre 1909. In den folgenden Jahren wurden seine Beobachtungen von anderen Autoren vielfach bestätigt. SCHWARZ betonte 1932, daß die bei solchen Reaktionen im Blut auftretenden Zellen Charakteristika besonderer Reizzustände zeigen, wie es bereits TÜRK beobachtet und sie deshalb als "Reizungsformen" bezeichnet hatte.

Die lymphatischen Reaktionen sind als Zeichen einer abnorm intensiven Abwehrreaktion des menschlichen Organismus' zu deuten. Morphologisch lassen sich hierbei systemartige Hyperplasien der lymphatischen Gewebe nachweisen, die nach Ansicht BEGEMANNs (1953) denen einer entzündlichen bzw. hyperergischen Hyperplasie gleichen. Im Unterschied zu den leukämischen Veränderungen bleiben diese Vorgänge aber beschränkt und sind von Art und Intensität des Reizes abhängig. Klinisch lassen sich dabei lokalisierte oder auch allgemeine Lymphknotenschwellungen sowie Tonsillen- und Milzvergrößerung feststellen. In der Frage nach der Pathogenese der lymphatischen Reaktionen ist unter den verschiedenen Autoren noch keine volle Einigkeit erzielt worden. So werden diese Vorgänge mit unterschiedlichen Namen belegt: "reaktive Reticulose", "lymphatische" oder "plasmacelluläre Reaktion". Diese Verwirrung kommt dadurch zustande, daß die im Blut auftretenden Zellen Merkmale verschiedener Zellen, z.B. solche der Plasmazellen und auch der Lymphocyten tragen können und außerdem von der Art des Reizes in ihrem Aussehen geprägt werden. Diese reaktiven Zellformen werden deshalb ebenfalls mit verschiedenen Namen belegt: "lymphatische Plasmazellen" (im Unterschied zu den histiocytären Plasmazellen), "Lymphomonocyten", "Mononucleäre", "Virocyten" oder "Stresslymphocyten". Ihren Ursprung nehmen sie nach Ansicht KLIMAs wahrscheinlich aus pluripotenten Reticulumzellen des lymphatischen Gewebes und sind nicht als pathologische Abwandlungsprodukte der Lymphocyten selbst aufzufassen, wie dies frühere Autoren glaubten (vergl. unten!).

Morphologie und Genese der lymphatischen Reaktionsformen

Die Grundlagen zur Erklärung der lymphatischen Reaktionen bilden folgende zwei Beobachtungen:

1. Das Reticulum hat eine wichtige Aufgabe im Rahmen der kör-

pereignen Abwehr des Organismus zu erfüllen. An der fetalen Blutbildung ist es nicht beteiligt, und selbst bei hoher Lymphocytose, wie sie z.B. bei lymphatischer Leukämie auftritt, ist das Reticulum in der Regel nicht hyperplastisch. Unter reaktiven Bedingungen dagegen lassen sich große Rundzellen im Reticulum nachweisen, die jedoch nach der lymphatischen Seite hin differenziert sind: Die in Drüsenpunktaten nachweisbaren Makrophagen sind allerdings den Reticulumzellen zuzuordnen, vielleicht sogar gleichzustellen.

2. Entgegen der Auffassung, daß der Lymphoblast die Stammzelle sei, aus welcher sich die Lymphocyten entwickeln und dann in ausgereifter Form nicht mehr die Möglichkeit zur reaktiven Umwandlung besitzen, stellt KLIMA auf Grund eigener Beobachtungen und die anderer Autoren die Tatsache, daß Lymphoblasten nur in geringem Umfang in lymphatischen Geweben unter normalen Bedingungen zu finden sind. Daraus wird nun die Folgerung gezogen, daß Lymphoblast und mittlerer Lymphocyt eine aktivierte Form der kleinen Lymphocyten darstellen, die sich bei Bedarf teilen können. Ein ähnliches Verhalten sollen die Reiz- oder Reaktionsformen zeigen, die also nicht aus dem Reticulum stammen müssen, sondern ebenfalls nur eine auf bestimmte Reize hin umgewandelte aktive Form darstellen (vergl. oben!).

Die Charakteristica der lymphocytären Reizformen sind folgende: das Protoplasma ist im Vergleich zu den reifen Formen vermehrt, meist intensiv basophil und z.T. schollig; der Kern ist aufgelockert und zeigt ein feines scholliges oder netzförmiges Chromatingerüst, ferner Nucleolen und manchmal auch eine Kernlappung. Je nach der Intensität der Neubildung lassen sich von den lymphocytären Reizformen die kleineren, den reifen Lymphocyten noch sehr ähnlichen "lymphatischen Plasmazellen" unterscheiden von den "lymphatischen Monocyten" (= unreife lymphatische Plasmazellen), die alle oben genannten Merkmale am deutlichsten aufweisen. Mitoseformen sind daneben meist auch im peripheren Blut zu beobachten.

Die Reaktionsformen der Lymphoblasten unterscheiden sich ebenfalls von den normalen Formen. Das Protoplasma ist mäßig bis intensiv basophil; im Kern sind bisweilen mehrere große deutlich erkennbare Nucleolen vorhanden, die infolge

ihres hohen RNS-Gehaltes ebenfalls basophil sind. Diese Zellformen werden von anderen Autoren auch als "lymphatische Reticulumzellen" (MOESCHLIN, BEGEMANN), als "Keimzentrenzellen", "transitional cells" (FAGRAEUS), "atypische oder pathologische Lymphocyten", "Stresslymphocyten" (FRANK und DOUGHERTY) oder fälschlicherweise als "Virocyten" (LITWINS und LEIBOWITZ) bezeichnet.

Pathologie der lymphatischen Reaktionen

Zur Klärung der Pathogenese der lymphatischen Reaktionen war die Erforschung des Mechanismus von Antigen-Antikörper-Reaktionen notwendig, die in den letzten Jahrzehnten eifrig betrieben wurde, in jüngster Zeit von REBUCK und Mit. (1960), YOFFEY und Mit. (1960), BRAUNSTEINER (1959) u.a.- Je nach der Intensität des Reizes werden entweder nur die regionären Lymphknoten in das Abwehrsystem des menschlichen Organismus eingeschaltet oder aber noch andere lymphatische Gewebe, um eine möglichst große Antikörperbildung zu garantieren.

Die morphologischen Veränderungen in den Lymphknoten sind hierbei sehr vielgestaltig; im Mark findet eine plasmacelluläre Umbildung statt (COONS und Mit. 1955). Die Hyperplasie beschränkt sich anfänglich nur auf das Rindengebiet, später auf den ganzen Lymphknoten, die Reaktionszentren werden größer und Sekundärknötchen ausgebildet. Die Zahl der Lymphocyten steigt nach der Ausschwemmung in die Peripherie auch im Blut stark an, wobei die kleinen Formen zunächst überwiegen. Im Lymphknoten selbst sind in dieser aktiven Phase der Abwehr die verschiedensten Formen der lymphocytären Elemente zu erkennen, wie Lymphknotenpunktate bewiesen haben (BEGEMANN 1953, MOESCHLIN 1951, KLIMA und BEYREDER 1950 u.a.). Junge reife Zellen, lymphatische Reticulumzellen und die verschiedenen oben erwähnten Übergangsformen sind anzutreffen, wobei das Ausmaß dieser Vielfalt Ausdruck für die hyperergische Reaktionslage des Körpers ist. Bilden sich die lymphatischen Reaktionen zurück, so treten wieder die normalerweise vorhandenen Lymphocyten auf, und die Reaktionsformen verlieren die Kennzeichen der aktiven Formen. Außerdem treten zu dieser Zeit echte Plasmazellen und Reticulumzellen auf, die von den lymphatischen

Reizformen deutlich zu unterscheiden sind.

In Abhängigkeit von diesen morphologischen Veränderungen findet auch die Antikörperproduktion statt, die zum Teil streng spezifisch ist (REISS, MERTENS und EHRICH, 1950); andererseits lösen nicht antigen wirksame Fremdstoffe den gleichen reaktiven Abwehrmechanismus aus (BETKE und Mit., 1955). KLIMA entscheidet die Frage, ob die Antikörperproduktion in den Plasmazellen oder in den Lymphocyten stattfindet, zugunsten der letzteren, da er (hier im Widerspruch zu seiner oben aufgestellten Behauptung!) die auftretenden Reaktionsformen von lymphatischen Elementen ableitet. Die Lymphocyten, die am Ende eines solchen reaktiven Geschehens auftreten, betrachtet er als Ruheformen, die Träger der Immunitätseigenschaften bleiben und auf erneute Reize wieder reaktiviert werden können.

Die pathogenetischen Mechanismen wurden hauptsächlich im Tierexperiment studiert, jedoch konnten auch beim Menschen analoge Vorgänge beobachtet werden (PARISER und Mit., 1952; KLIMA u.a.).

Klinik der lymphatischen Reaktionen

Die lymphatischen Reaktionen treten vorzugsweise bei allen Erkrankungen mit besonderer Abwehrlage auf, wobei bestimmte Immunisierungsvorgänge eine Rolle spielen, wie dies aus der Pathogenese hervorgeht. Besonders im Kindesalter ist das lymphatische System stark an dem Abwehrmechanismus des Körpers beteiligt. In einer Übersicht sollen die wichtigsten Erscheinungen bei verschiedenen Krankheitsbildern wiedergegeben werden.

I. Viruskrankheiten

A Lymphotrope Viruskrankheiten

1. Infektiöse Hepatitis

Im Blut treten lymphatische Reaktionsformen am häufigsten zur Zeit des Übergangs der präikterischen zur ikterischen Phase auf, wobei alle Übergangsformen von den Lymphocyten zu den lymphatischen Plasmazellen zu beobachten sind. Je schwerer die Erkrankung ist, desto größer sind im allgemeinen die Reaktionsformen. Im postinfektiösen

Stadium sind die Lymphocyten absolut vermehrt und in ausgereifter Form vorhanden; bei protrahiertem Krankheitsverlauf läßt sich die Lymphocytose noch lange Zeit im peripheren Blut nachweisen (ATTINGER, 1942-51; SUCHAN, 1950 u.a.). Ursache dieser peripheren Veränderungen ist die Reaktion des lymphatischen Gewebes, in der Leber finden sich Zellanhäufungen besonders in den periportaln Feldern (SIEDE, 1949-58; KLIMA u.a.). Das Leberparenchym ist nur in geringem Maße geschädigt, ebenso sind die Lymphknoten- und Milzschwellungen im allgemeinen gering; das Knochenmark ist verschieden stark mitbeteiligt.- Die Tatsache, daß bei der infektiösen Hepatitis meist eine lymphatische Reaktion auftritt, wird differentialdiagnostisch zur Abtrennung anderer Ikterusformen oder Leberparenchymerkrankungen ausgewertet.

2. Rubeola

Neben dem charakteristischen Exanthem stellen generalisierte Lymphknotenschwellungen und eine periphere Leukocytose mit zahlreichen Reaktionsformen geradezu die Hauptcharakteristica für eine Rubeola dar. Das Maximum der Ausschwemmung von lymphocytären Elementen erfolgt bereits am 4.-5. Tag der Erkrankung (GLANZMANN); daneben sind sogenannte lymphatische Monoblasten in Drüsenpunktaten (LUDIN, 1948) und die von MOESCHLIN angegebenen Plasmoblasten im strömenden Blut zu beobachten.

3. Viruspneumonie

Die Vermehrung der Lymphocyten erfolgt dabei zwischen dem 6.-8. oder erst zwischen dem 10. und 12. Tag der Erkrankung; in der Endphase können sie relativ bis auf 70% und absolut bis auf über 9000 Zellen ansteigen; das Maximum der Ausschwemmung liegt dabei im allgemeinen zwischen dem 12. und 20. Krankheitstag.- Die anfänglich großen basophilen Zellelemente werden dabei zur Zeit der größten Ausschwemmung von stärker ausgereiften und unauffälligen Lymphocyten abgelöst. Lymphknoten- und Milzschwellungen treten im allgemeinen nicht auf. MOESCHLIN mißt diesen morphologischen Veränderungen in der Differentialdiagnose

zu anderen Pneumonieförmungen eine Bedeutung bei (1940-47), während KLIMA und BEYREDER (1950-53-55) auch bei Pneumokokkenpneumonien gleiche Erscheinungen beobachtet haben. wenn auch nicht so ausgeprägt.

B Viruserkrankungen mit fakultativer lymphatischer Reaktion

1. Pertussis

Die ausgeprägte Lymphocytose bei dieser Erkrankung ist ebenfalls charakteristisch und kann bis zu 50.000 oder mehr Zellen ausmachen (HEILMEYER, 1946); die reifen Lymphocyten sind dabei vorherrschend, jedoch finden sich auch die sogenannten Reaktionsformen im peripheren Blut (SCHWARZ, 1932).

2. Influenza

Lymphatische Reaktionen wurden von SIEDE (1949-58) während einer Grippeepidemie und von SCHARENBERG (1958) beobachtet. FEER beobachtete bei Kindern (1929) zur Zeit einer endemischen Grippe Bronchopneumonien, Drüenschwellungen, Milzvergrößerung und Leukocytose mit über 60.000 bzw. 72% Lymphocyten.

3. Parotitis epidemica (LÖFFLER)

4. Varicellen

5. Poliomyelitis

6. Stomatitis (SIEDE)

7. Maul- und Klauenseuche (HITTMAYER)

8. Herpes zoster (LITWINS und LEIBOWITZ)

II Subacute und chronische Infekte

1. Tuberkulose

Bei den verschiedensten Organtuberkulosen wurden einfache Lymphocytosen oder charakteristische lymphatische Reaktionsformen mit unterschiedlichen Reizformen beobachtet (HAVAS, 1951; ERTL, 1954; STIEFEL, 1943; GLANZMANN, 1930; PAUL, 1952/53; KLIMA u.a.).

2. Listeriose

Bei der Listeriose können ebenfalls alle Zellformen der lymphatischen Reaktionen auftreten; daneben beobachtet man Lymphknotenschwellungen und meist deutliche Milz- und Leberschwellungen (MOROZKIN und LEBEDEVA; POTEI, 1959; BRUMBY und KAUFMANN, 1959 u.a.).

3. Brucellose (ISAACS, CONWAY, JANBON)

4. Toxoplasmose (BEVERLY, BEATTIE, THALHAMMER u.a.)

5. Histoplasmose (SELSON und Mit.)

6. Tularämie

7. Malaria

8. Lues (GLANZMANN, FEER, BEGEMANN, KLIMA)

III Akute fieberhafte Erkrankungen

1. Sepsis

2. Erysipel

3. Pneumonie

4. Tonsillitis

5. Appendicitis

6. Polyarthritits

7. Meningitis

8. Typhus abdominalis

9. Fleckfieber

10. Colitis ulcerosa

11. Gastroenteritis

12. Cholangitis

13. Pyelitis

14. Pleuritis

15. Pocken (SIEVERTSON und HYMAN u.a.)

IV Überempfindlichkeitsreaktionen

1. Serumkrankheit (ZWICKER, 1954)

Die typischen Reaktionsformen traten dabei am stärksten zur Zeit des klinischen Höhepunktes auf und waren in ihrem Ausmaß ein Ausdruck für die Schwere der Erkrankung.

2. Asthma bronchiale

3. Allergische Oedeme

z.B. bei Nahrungsmittelallergien, nach Bluttransfusionen

4. Medikamentös bedingte Reaktionen (KLIMA u.a.) nach Invenol, Miltaun, Mesantoin, Reverin, Procain, Biligrafin, Jod, Salvarsan, PAS und Sulfonamiden.

V Autoimmunkörperreaktionen

1. Erworbene hämolytische Anämien

2. Agranulocytose

3. Lupus erythematoses

VI Blutkrankheiten

1. Lymphatische Leukämie, bes. bei entzündlichen Komplikationen

2. Hämolytische Anämien

3. Morbus Waldenström

4. Osteomyelosklerose

5. Perniciöse Anämie

6. Polycythämie

7. Lymphogranulom

8. Lymphosarkom

VII Geschwulstkrankheiten, Carcinome (SILBERSTERN u. BECHTEREWA, KAST)

Zwei Sonderformen der lymphatischen Reaktionen stellen die akute infektiöse Lymphocytose und das Drüsenfieber dar; jedoch sind hier die klinischen und blutchemischen Veränderungen größer und gehen über den Rahmen der vorher angeführten einfacheren lymphatischen Reaktionen hinaus.

In der hiesigen I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken fand man zwei Fälle von chronisch-myeloischer Leukämie, bei denen der eigentlichen Erkrankung eine Zeit vorausging, in der nur unerklärbare Leukocytosen bei den Patienten auftraten. Bei den ersten Untersuchungen konnte noch nicht die spätere Diagnose gestellt werden, da keine weiteren charakteristischen Symptome für die Erkrankung bestanden. Erst nach mehreren Kontrolluntersuchungen wurde ein einwandfreier Befund erhoben.

Wie weiter oben ausgeführt wurde, sind die ersten subjektiven Beschwerden im präleukämischen Stadium sehr vielgestaltig. Da sie meist ganz allgemeiner Natur sind, wie z.B. Müdigkeit, zeitweise Schwindel oder Kopfschmerzen, wird ihnen in der Regel keine Beachtung geschenkt. Die Patienten führen sie auf "Wetterveränderungen", vermehrte Arbeit in ihrem Beruf oder auf allgemeine Überbelastung zurück, die sich angeblich so bemerkbar machen. Selbst subfebrile Temperaturen werden erklärt, indem man eine "Erkältung" annimmt. Wenn es schon nicht leicht ist, diese zunächst als harmlos erscheinenden Symptome zu deuten, so ist es aber noch viel schwieriger, eine Leukocytose im präleukämischen Stadium zu erfassen, wenn überhaupt keine subjektiven Beschwerden geäußert werden. Eigentlich wird sie nur dann festgestellt, wenn irgendeine Routineuntersuchung bei bestimmten Berufszweigen vorgenommen wird, oder wenn die Patienten wegen eines anderen Leidens zum Arzt gehen, der häufig gewohnheitsgemäß ein Blutbild anfertigen läßt. Bei diesen Gelegenheiten kann dann eventuell eine Leukocytose unbekannter Genese festgestellt werden.

Ein Hauptanliegen dieser Arbeit ist es, auf solche unerklärten Leukocytosen mit allem Nachdruck hinzuweisen, da sie Erstsymptome einer Leukämie sein können. Der Patient muß unbedingt weiteren Kontrolluntersuchungen unterzogen werden, bis entweder das Blutbild sich wieder normalisiert hat oder aber im weiteren Verlauf die Diagnose einer Leukämie durch andere klinische Zeichen gesichert wird. Durch diese frühzeitige Erkennung des Krankheitsbildes und eine genaue Beobachtung soll erreicht werden, daß der günstigste Augenblick erfaßt wird, um eine entsprechende Therapie einzuleiten und so die größeren Beschwerden der Patienten möglichst lange aufzuhalten; es ist

selbstverständlich, daß bei alleiniger Leukocytose und dem Verdacht auf Leukämie noch keine Indikation zu einer spezifischen Behandlung besteht (vergl. oben). Entscheidend ist, daß der Patient unter der Aufsicht des Arztes bleibt, der dann zu gegebener Zeit eingreifen muß.

Im folgenden Abschnitt werden die Krankengeschichten der beiden Patienten wiedergegeben, die hier in der Klinik mit entsprechender Vorgeschichte aufgenommen wurden. Zum Zeitpunkt dieses Berichtes lebt der zweite Patient noch und hat durch eine gute medikamentöse Einstellung bei fortlaufenden Kontrolluntersuchungen bereits seit mehr als 14 Monaten keine stärkeren Beschwerden. Die geringe Basophilie im Differentialblutbild ist das einzige objektive Zeichen, welches auf die chronisch-myeloische Leukämie des Patienten hinweist.

Fall 1 =====

Bei dem ersten Patienten handelte es sich um einen jungen Mann, der im Alter von 22 Jahren an einer chronisch-myeloischen Leukämie verstarb. Im Alter von 19 Jahren wurde bei ihm zum erstenmal eine Leukocytose im Blutbild festgestellt, deren Ursache aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht geklärt werden konnte. Erst nach einer Beobachtungszeit von etwa einem Jahr wurde bei stationärer Aufnahme in die Klinik der Verdacht auf das Vorliegen einer chronischen Myelose geäußert, ohne daß die Diagnose schon einwandfrei gesichert werden konnte. Da das periphere Blutbild aber schon mehrere unreife Formen in der Leukocytenreihe aufwies, blieb der Patient unter ständiger ärztlicher Kontrolle, wobei schließlich einwandfrei eine chronisch-myeloische Leukämie diagnostiziert wurde.

Krankengeschichte

Der am 17.5.1940 geb. Patient J.T. suchte im August 1959 seinen Hausarzt auf, da sich mehrere große Nackenfurunkel bei ihm entwickelt hatten. Der Hausarzt verordnete dem Patienten eine Salbe (Name unbekannt) zur Behandlung der Furunkel und fertigte mehrere Blutbilder an, wobei er mehrmals eine Leukocytose mit etwas mehr als 20.000 Leukocyten feststellte. Da die Zahl

der Leukocyten auch nach dem Verschwinden der Furunkel nicht abnahm, wurde der Patient zur ambulanten Kontrolle an die hiesige Med. Poliklinik der Universitätskliniken verwiesen. Die dort durchgeführten Untersuchungen zeigten folgende Ergebnisse:
26.10.1959

Blutbild

Erythrocyten	5,28 Mill.	
Hb.	104%	
Leukocyten	12.800	217# -1-12158# 2417
Thrombocyten	132.000	

Eiweißbestimmungen

Weltmann 6 1/2 R.

Elektrophorese

Gesamt-Eiweiß	7,56%
Albumine	49,0%
α_1 -Globuline	7,6%
α_2 -Globuline	11,8%
β -Globuline	12,7%
γ -Globuline	18,9%

29.10.1959

Leukocyten 21.000 -15#-1-166#2019

Mehrere Untersuchungen des Stuhles auf Wurmeier ergaben einen negativen Befund.

3.11.1959

Leukocyten 34.300

9.11.1959

Leukocyten 21.500

Zur Zeit dieser Untersuchungen war der Patient sonst völlig gesund und hatte auch keinerlei subjektive Beschwerden. Da die Zahl der Leukocyten erhöht blieb und bei den Kontrolluntersuchungen größere Schwankungen aufwies, wurde der Pat. zur Klärung der Diagnose in die Klinik stationär aufgenommen.

1. Klinikaufenthalt

Anamnese:

Die Familienanamnese des Pat. wies keine Besonderheiten auf; Diabetes, Tuberkulose, Tumoren irgendwelcher Art, Blut-erkrankungen, Nerven- oder Geisteskrankheiten waren in der

Familie unbekannt. Die Eigenanamnese enthielt ebenfalls keine ernsthaften Erkrankungen, lediglich Scharlach und eine Appendektomie im Jahre 1956 wurden angegeben.

In der speziellen Anamnese gab der Pat. an, daß er außer den früher behandelten Nackenfurunkeln schon mehrmals an beiden Kieferwinkeln Drüsenschwellungen bemerkt habe, die aber immer wieder ohne jede Behandlung verschwanden und denen er deshalb auch keine weitere Beachtung geschenkt habe, subjektiv habe er zur Zeit keinerlei Beschwerden, Gewichtsveränderungen waren nicht beobachtet worden.

Der internistische Befund ergab folgendes:

Allgemeines

AZ und EZ gut, Haut und Schleimhäute waren gut durchblutet.

Lymphdrüsen:

An der rechten Halsseite waren 2, an der linken Nackenseite war 1 etwa kirschgroßer Lymphknoten zu tasten; in Achselhöhle und Leistenbeuge waren keine Lymphknotenschwellungen zu erkennen.

Kopf und Hals:

bds. Tonsillektomie, sonst o.B.; Schilddrüse nicht vergr.

Thorax:

symmetrische Form, Atemexkursionen seitengleich

Lungen:

Grenzen gut verschieblich, Lungen-Leber-Grenze im 6. ICR; über der ganzen Lunge sonorer Klopfeschall und vesiculäres Atemgeräusch.

Herz:

obere Grenze im 3. ICR, ML 10,5 cm; respirat. Arrhythmie, keine patholog. Geräusche; Pulsfrequenz 76/min, RR 110/75 mm Hg

Abdomen:

Leber und Milz nicht tastbar vergrößert, keine patholog. Resistenzen zu erkennen.

Wirbelsäule und Extremitäten:

ohne Besonderheiten

ZNS:

PSR ++ ASR ++, keine Auffälligkeiten

Während des stationären Aufenthaltes wurden noch folgende Untersuchungen durchgeführt:

19.11.1959

Blutbild

Erythrocyten	5,47 Mill.	
Hb	102%	
F.I.	0,93	
Leukocyten	14.000	1/4/11-12/57/18/17
Thrombocyten	257.000	
Reticulocyten	1%	
Blutungszeit	3 1/2'	
Gerinnungszeit	4'	

EKG

Ruhe-EKG: Sinusrhythmus mit 71 Schl./min; positive P-Zacken; PQ=0,15'' QRS=0,08'' Hauptzacken der QRS-Komplexe in allen Ableitungen nach oben gerichtet, R I niedriger als R III; ST-Strecken nicht sicher gesenkt; positive T-Zacken.

Wilson-Ableitung: V I-V6 o.B. Über V1 ST angedeutet gesenkt.

Beurteilung: Sinusrhythmus, Steiltyp; kein ausreichender Anhalt für eine Störung des Erregungsablaufes in Vorhöfen oder Kammern.

20.11.1959

Eiweißbestimmungen

Weltmann	6.R.
Gesamt-Eiweiß	6,7g%
Albumine	43,0%
α_1 -Globuline	7,0%
α_2 -Globuline	11,6%
β -Globuline	14,0%
γ -Globuline	24,4%

WaR und Nebenreaktionen: negativ

Thoraxdurchleuchtung und Aufnahme:

Spezifische Infektrete in beiden Spitzen-Obergeschossen; kein Anhalt für einen frischen infiltrierenden Lungenprozeß; kein krankhafter Herzumbau; Aorta o.B.

26.11.1959

Gruber-Widal-Reaktion: negativ

Knochenmarksausstrich

Normoblasten	7,5
basophil	2,0
oxyphil	3,5
polychrom	2,5
Myeloblasten	3,0
Promyelocyten	7,0
Myelocyten	7,0
Metamyelocyten	11,0
Stabkernige	15,5
Segmentkernige	45,0
Basoph.Granulocyten	0,5
Eosin.Myelocyten	1,0
Eosin.Metamyelocyten	2,0
Eosin.Stabkernige	3,0
Eosin.Segmentkernige	1,0
Lymphocyten	2,0

Beurteilung:

Zellreiche Ausstriche; Überwiegen der granulocytären Vorstufen mit mäßiggradiger Eosinophilie. Verminderung der Zahl der Erythroblasten.

27.11.1959

Cholecystogramm (mit Biligrafin)

Positives Cholecysto-Cholangiogramm mit schwach positivem Reflex nach Eigabe. Kein Anhalt für Konkremente.

30.11.1959

Fermente:

GOT	10	E	(Wroblewski)
GPT	12	E	(Wroblewski)
Ald	13,3	E	(Bruns)
alk.P'ase	4,2	E	(King-Armstrong)
MDH	175	E	(Wroblewski)
AeDH	300	E	(Wroblewski)

1.12.1959

Magen-Darm-Passage

Schluckakt, Oesophagus- und Cardiapassage o.B. Es entfaltet sich ein langer hypotoner Hakenmagen mit vermehrter Sekretbildung. Mäßig vergrößertes Schleimhautrelief. Gut durchschnürende peristaltische Wellen, die jedoch nicht ausreichen, um das Kontrastmittel bis zum Bulbus anzuheben. Entleerung erst nach Rechts-Kopftiefelage. Der Bulbus entfaltet sich nur flüchtig und entleert sich gießend in das Duodenum. Dünn- und Dickdarm-passage regelrecht.

Beurteilung:

Langer hypotoner Hakenmagen mit vermehrter Sekretbildung. Erhebliche Tonus- und Motilitätsstörungen im Bereich des Bulbus duodeni. Mäßige Duodenitis. Kein Anhalt für ein Ulcus oder Malignom.

Gallenkulturen:

Keine pathogenen Keime nachgewiesen.

Die mehrfach durchgeführten Leukocytenkontrollen ergaben folgende Werte:

21.11.1959	22.500	
22.11.1959	19.200	
23.11.1959	16.100	1141121-1216112119
24.11.1959	21.100	
25.11.1959	21.200	
26.11.1959	19.200	
27.11.1959	20.500	111111-13164120110
28.11.1959	18.400	
30.11.1959	31.600	
1.12.1959	18.900	

Klinischer Verlauf:

Der Patient fühlte sich während des stationären Aufenthaltes immer wohl; die Fieberkurve wies ständig subfebrile Temperaturen bis zu maximal 38° C auf, die Pulsfrequenz war im Bereich der Norm. Der 3x durchgeführte Urinstatus war o.B.

Da der Patient keinerlei Beschwerden hatte, wurde er am 2.12.1959 mit der Diagnose einer "Leukocytose unbekannter Genese" aus der Klinik entlassen; weitere Kontrolluntersuchungen wurden empfohlen.

Nach 4 1/2 Monaten suchte der Patient im April 1960 wegen eines Nasenfurunkels die HNO-Klinik der hiesigen Universitätskliniken auf, wo er vorübergehend stationär aufgenommen wurde. Anschließend befand er sich in laufender ärztlicher Behandlung wegen multipler Nackenkarbunkel, die mit Hefetabletten, Penicillin und Bestrahlungen zum Teil erfolgreich behandelt wurden. Während dieser Zeit stellte der Patient selbst niemals Drüsenschwellungen am Hals, in den Achselhöhlen oder in den Leistenbeugen fest. Obwohl das Allgemeinbefinden des Patienten nach eigenen Angaben sehr gut war, stellte er sich zur empfohlenen ambulanten Kontrolle in der Med. Poliklinik ein. Die Untersuchung ergab dabei folgende Befunde:

Blutbild vom 29.10.1960

Erythrocyten	5,12 Mill.	
Hb	92 %	
F.I.	0,9	
Leukocyten	129.800!	3/5 8/1 21 53 8/1
<u>BSG</u> 4/10		

Auf Grund der hohen Leukocytenzahl sowie der deutlichen Linksverschiebung im weißen Blutbild wurde hier zum erstenmal der Verdacht auf das Vorliegen einer chronisch-myeloidischen Leukämie geäußert; da jedoch außer diesem pathologisch veränderten Blutbefund keinerlei charakteristische Symptome für diese Erkrankung vorhanden waren, konnte die Diagnose noch nicht mit Sicherheit angegeben werden. Der Patient verblieb in ambulanter Kontrolle und es wurden noch folgende Befunde erhoben:

10.11.1960

Serum-Bestimmungen

Aldolase	30,5
alk. P'ase	7,7
SGOT	22,0
SGPT	20,0

Blutbild

Erythrocyten	5,12 Mill.	
Hb	16,5 g%	
F.I.	1,03	
Leukocyten	101.600	413#2116112147#512
Thrombocyten	209.000	
Ht	44,28%	
Serum-Eisen	110 γ%	
BSG	4/9 mm n.W.	

Der Patient arbeitete voll in seinem Betrieb als kaufm. Angestellter; abends wäre er immer etwas müde, sonst fühlte er sich sehr wohl; in der letzten Zeit hatte er 2 kg an Gewicht zugenommen; vermehrte Transpiration, Hautjucken oder irgendwelche Schmerzen waren nicht vorhanden.

Am 19.11.1960 fiel dem Patienten ein Faß auf den linken Mittelfuß; da die Schwellung und die Schmerzen nach 2 Tagen nicht zurückgegangen waren, suchte er am 21.11.60 die Med. Poliklinik auf, wo er erneut stationär aufgenommen wurde.

2. Klinikaufenthalt

Zwischenanamnese vergl. oben.

Der Patient hatte außer den bereits erwähnten Schmerzen am linken Fuß keinerlei Beschwerden.

Der internistische Befund ergab folgendes:

Allgemeines:

AZ und EZ gut, Haut und Schleimhäute gut durchblutet, keine Cyanose, kein Icterus, keine Dyspnoe.

Kopf und Hals: o.B.

Lymphdrüsen:

Keine Schwellungen zu tasten!

Lunge:

über der ganzen Lunge sonorer Klopfeschall und Vesiculäratmen, Atemgrenzen gut verschieblich, seitengleiche Atmung.

Herz:

Aktion regelrecht; Herztöne rein, 2.AT=2.PT;
RR 140/90 mm Hg

Abdomen:

Bauchdecken straff, kein Druckschmerz; Leber und Milz fraglich zu tasten!

WS und Extr.: o.B.

Bes. Befund:

Dermographismus;

Schwellung des linken Mittelfußes mit Druckschmerz über den 1.+ 2.MFK, rotblaue Verfärbung, keine Bewegungseinschränkung in den Fußgelenken.

Bei der Aufnahme zeigte das Blutbild folgende Werte:

Erythrocyten	4,98 Mill.	
Hb	15,6g%	
Leukocyten	143.000	311/23/2/15/47/7/2
Reticulocyten	1%	
Thrombocyten	134.400	

Dieses Blutbild wies also ähnliche pathologische Veränderungen auf wie die beiden vorhergehenden, die zur Zeit der ambulanten Überwachung angefertigt wurden; daraus ließ sich bereits mit einiger Sicherheit auf eine chronische Myelose schließen, zumal auch bei der internistischen Untersuchung eine Milzvergrößerung angenommen wurde. Doch bevor die antileukämische medikamentöse Behandlung angesetzt wurde, führte man nochmals genauere Laboruntersuchungen durch:

21.11.1960

Urin-Status: o.B.

EKG

Ruhe-EKG

Sinusrhythmus, zwischen 60 und 100 Schläge./min.; positive P-Zacken, PQ=0,14" QRS=0,06". Hauptzacken der QRS-Komplexe in allen Ableitungen nach oben gerichtet, R I niedriger als R III; ST II angedeutet gesenkt; positive T-Zacken.

Wilson-Ableitung

Über V6 ST angedeutet gesenkt.

Beurteilung:

Respiratorische Sinusarrhythmie, Steiltyp; kein ausreichender Anhalt für Störung des Erregungsablaufes in Vorhöfen oder Kammern.

WaR und Nebenreaktionen: negativ

22.11.1960

Thoraxdurchleuchtung und Aufnahme

Keine Befundänderung gegenüber der Untersuchung vom 20.11.1959. Kein Anhalt für einen frischen infiltrierenden Lungenprozeß; kein krankhafter Herzumbau; Gefäße unauffällig.

Eiweißbestimmungen

Weltmann	5.R.
Gesamt-Eiweiß	6,4 g%
Albumine	62,4%
α_1 -Globuline	6,3%
α_2 -Globuline	9,4%
β -Globuline	9,7%
γ -Globuline	12,2%

23.11.1960

Serumbestimmungen

Takata-Ara	90 mg%
Bilirubin	0,3 mg%
Rest-N	24,9 mg%

24.11.1960

Knochenmarksausstrich

Normoblasten	
basophil	2,5
polychrom.	2,5
oxyphil	7,0
Myeloblasten	1,5
Promyelocyten	12,5

Knochenmarksausstrich (Forts.)

Myelocyten	25,0
Metamyelocyten	14,0
Stabkernige	20,0
Segmentkernige	22,0
Eosin.Myelocyten	1,0
Eosin.Metamyelocyten	0,5
Eosin.Stabkernige	2,0
Eosin.Segmentkernige	0,5

Beurteilung

Sehr zellreiche Ausstriche (Räsen). Hyperplasie der granulocytären Reihe mit leichter Verschiebung in Richtung der jüngeren Zellelemente. Knochenmarksausstrich, wie er üblicherweise bei der chronisch-myeloischen Leukämie angetroffen wird.

Auf Grund dieser Befunde war eine medikamentöse Therapie angezeigt: am 25.11.60 wurde zum erstenmal 2x 0,6 mg Trenimon gegeben; wegen heftiger Erbrechens und Appetitlosigkeit mußte die Dosis 3 Tage später auf 1x 0,5 mg reduziert werden. Unter dieser Behandlung veränderte sich das Blutbild in folgender Weise:

Datum	25.11.	29.11.	1.12.	6.12.	9.12.	13.12.
Erythrocyten			4,54			4,12
Hb in g%			14,1			12,9
Leukocyten	88400	93400	85600	29480	17940	8200
Basoph.	2	-	1,5	4,5	6	2
Eosin.	4	1	1	1	1	-
Myeloc.	6,5	5	3	-	3	4
Jugendl.	15	4,5	6,5	13	6,5	3
Stabk.	25,5	17,5	18	14	11	12
Segmentk.	36	64	64	61,5	63	68
Lymphoc.	2,5	4	2,5	4	3	9
Monoc.	2	2	1	-	2	2
Myeloblasten	0,5					
Reticuloc.‰			7			13
Promyelocyten	6	2	2,5	4	6	
Thrombocyten	300500	315000	324000	297500	205500	

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, sank die Zahl der unreifen Granulocyten unter der Behandlung mit Trenimon deutlich ab; das Mittel wurde jedoch so schlecht vertragen, daß es am 10.12.1960 ganz abgesetzt werden mußte. Während des stationären Aufenthaltes hatte der Patient immer subfebrile Temperaturen, die Pulsfrequenz lag bei 76-96 Schl./min., RR 110/65 mm Hg, die BSG betrug zuletzt 6/18; da der Patient schon bald keine subjektiven Beschwerden mehr äußerte, wurde er am 14.12.1960 in hausärztliche Betreuung entlassen; er wurde darauf aufmerksam gemacht, daß eine ständige ambulante Überwachung in der Klinik unerlässlich sei.

In der Folgezeit fand sich der Patient regelmäßig zur Untersuchung in der Medizinischen Poliklinik ein. Während dieser Beobachtungszeit manifestierte sich die chronisch-myeloische Leukämie sehr deutlich, wie aus den konstanten pathologischen Veränderungen in der Zusammensetzung der Leukocyten mit nur geringen Schwankungen im roten Blutbild hervorgeht (vergl. unten). Daneben trat zeitweise eine stärkere Müdigkeit auf; nach der erneuten Verordnung von Trenimon klagte der Patient ebenfalls wieder über Magenbeschwerden, weshalb die Dosis auf 1x 0,5 g, später auf 2x 0,5 g/Woche beschränkt wurde. Aus den 15 durchgeführten Blutuntersuchungen in der Zeit vom 16.12.1960 - 23.1.1962 sollen die für die langsame Entwicklung der Erkrankung charakteristischen Befunde herausgegriffen werden, wobei auf die Schwankungen im weißen Blutbild besonders hingewiesen sei.

Datum	12.1.61	27.3.61	18.4.61	21.7.61	24.11.61	23.1.62
Erythrocyten	4,98	5,17		4,83	5,08	
Hb in g%	15,4	15,8		15,8	15,0	14,0
Hb _E in %	31	30		32	29	
Leukocyten	71000	46300	12700	25900	25300	116000
Basoph.	3	2	1		2	-
Eosin.	3	7	1		2	1
Myeloc.	1	6	5		17	32
Jugendl.	-	2	-		-	7
Stabk.	1	7	2		3	11
Segmentk.	81	63	67		63	49
Lymphoc.	4	6	15		11	-
Monoc.	7	7	9		2	-
Reticuloc. in %				6	1	
Thrombocyten	194220	149930		77000	228500	
Blutungszeit					9'	
Gerinnungszeit					4,5'	

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, war das Blutbild am 23.1. 1962 auffallend pathologisch verändert; außerdem war bei der Untersuchung der untere Milzpol zum erstenmal sicher tastbar, weshalb Myleran 6 mg/die verordnet wurde.

Am 8.2.1962 erfolgte die stationäre Wiederaufnahme.

3. Klinikaufenthalt

Zwischenanamnese:

Nach der Entlassung aus stationärer Behandlung im Dezember 1960 fühlte der Patient sich recht wohl, nur gelegentlich trat leichtes Nasenbluten beim Schneuzen auf.

Spez. Anamnese:

Seit 14 Tagen trat Fieber auf, der Patient fühlte sich schlapp und leistungsunfähig; der Appetit war in letzter Zeit schlecht, und der Pat. hatte etwas an Gewicht abgenommen.

Aufnahmebefund:

Der Patient befindet sich in reduziertem AZ und EZ; Haut und sichtbare Schleimhäute sind blaß; kein Icterus, keine Cyanose, keine Ruhedyspnoe.

Kopf und Hals:

Zunge trocken, weiß belegt; Gebiß lückenhaft; Rachenring reizlos, Tonsillen zerklüftet; Schilddrüse nicht tastbar vergrößert.

Lymphknoten:

Am Hals bds. bis erbsgroße indolente Lymphome; inguinal bis bohnen große, etwas empfindliche Lymphknoten zu tasten.

Herz und Lunge:

kein pathologischer Befund, keine Änderung gegenüber den früheren Untersuchungen.

Abdomen:

Straffe Bauchdecken; die Leber ist 1 QF unterhalb des Rippenbogens tastbar; die Milz ist derb, etwas druckempfindlich und bis in Nabelhöhe vergrößert tastbar; die Nierenlager sind bds. frei; die Bruchpforten sind geschlossen.

Wirbelsäule und Extremitäten: o.B.

ZNS: seitengleiche, lebhaft Reflexe; keine Auffälligkeiten.

Das Blutbild zeigte bei der Aufnahme eine mäßige Anämie, ausgeprägte Thrombopenie und eine deutliche Linksverschiebung im weißen Blutbild bei mäßiger Leukocytose. Während des einmonatigen Aufenthaltes wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

8.2.1962

Blutbild

Erythrocyten	3,36 Mill.	
Hb	11,0 g%	
Hb _E	30 rr	
Leukocyten	10.200	11-19 14 21 20 27 3
Myeloblasten	4	
Promyelocyten	1	
Thrombocyten	7.500	
Reticulocyten	2%	

Gerinnungsanalyse

I. Gefäßfaktoren:

Kapillarfragilität bei 150 mm Hg 12 Pet.

bei 100 mm Hg 3 Pet.

Rumpel-Leede'sches Phänomen Ø

Blutungszeit 4'

II. Plättchenfunktion:

Untersuchung im Phasenkontrastmikroskop -7500 Thrombocyten

Retraktion im Takata-Glas 2 x Ø

III. Gerinnungstendenz des Blutes:

Gerinnungszeit nach Lee-White 8', 11'30"

Thrombelastogramm

Reaktionszeit 11,5'; 11,5'; 12'

Thrombusbildungszeit 11' ; 16' ; 14'

Max.Thrombuselastizität 39' ; 33' ; 35'

IV. Gerinnungstendenz des Plasmas:

Rekalzifizierungszeit 2,58"; 3,02"

Anfangsphase (Prothrombinverbrauch) 17,2"; 17,4"

Mittl.Phase (Quick-Test) 13,0; 13,0=77%

Endphase (Thrombinzeit) 13,2; 13,1

V. Faktoren:

der mittleren Phase

Prothrombin 38,0"; 38,6"

Faktor V 37,2"; 37,2"

Faktor VII 38,2"; 38,3"

VI. Fibrinolyse:

2 x Ø

Zusammenfassende Beurteilung:

Gering verminderte Kapillarresistenz, hochgradige Thrombopenie mit leicht verlängerter Gerinnungszeit. Keine Retraktion des Gerinnsels. Verlängerte r + K-Zeit im Thrombelastogramm und deutlich verminderte Thrombuselastizität. Verkürzter Prothrombinverbrauchstest. Angedeutete Verminderung von Prothrombin und Faktor VII. Insgesamt sind die Störungen der Gerinnung auf die hochgradige Thrombopenie zu beziehen. Zur Therapie wird Decortin vorgeschlagen.

8.2.1962

Serumbestimmungen

Rest-N	39,1 mg%
Bilirubin	0,4 mg%
Takata-Ara	100 mg%
SGOT	34 E
SGPT	48 E
Aldolase	16,7 E
alk.P'ase	14,2 E

Jonogramm

Na ⁺	140,0	HCO ⁻	23,5
K ⁺	4,6	Cl ⁻	102,5
Ca ⁺⁺	4,5	Rest-Frakt.	25,1
Mg ⁺⁺	(2,0)		
Gesamt	151,1		

WaR und Nebenreaktionen: negativ

9.2.1962

Eiweißbestimmungen

WKB	4 - 5.R
Gesamt-Eiweiß	5,9 g%
Albumine	60,0%
α ₁ -Globuline	6,5%
α ₂ -Globuline	7,9%
β-Globuline	10,7%
γ-Globuline	14,9%

BSG 20/47

12./13.2.1962

Blutbild

Erythrocyten	3,94 Mill.
Hb	10,2 g%
Hb _E	29 γγ
Thrombocyten	5.000
Leukocyten	2.000

11-11-11/76/19/3

13.2.1962

Sternalpunktat

Lymphoide Retikulumzellen	0,5
Normoblasten	
basophil	0,5
polychrom	0,5
Myeloblasten	48,5
Promyelocyten	11,0
Myelocyten	8,5
Metamyelocyten	11,5
Stabkernige	11,5
Segmentkernige	2,5
Eosin.Stabkernige	1,0
Monocyten	1,0
Lymphocyten	4,5

Beurteilung:

Zellarmes Mark mit weitgehender Verdrängung der normalen Blutbildung, vor allem der Erythropoese, durch Mikromyeloblasten.

20.2.1962

Blutbild

Erythrocyten	4,37 Mill.	
Hb	13,1 g%	
Hb _E	29 M	
Leukocyten	3.200	-/-/-/11/91/3/3
Mikromyeloblasten	1	
Paramyeloblasten	1	
Normoblasten	1	

vereinzelt Polychromasie der Erythrocyten, Anisocytose und Poikilocytose.

22.2.1962

Thrombocytenkontrolle 6.500

Mehrere BSG-Kontrollen waren im Bereich der Norm.

28.2.1962

Blutbild

Erythrocyten 3,94 Mill.

Hb 12,7 g%

Hb_E 32 %

Leukocyten 3.800 -1-111-1-147#36/16

Thrombocyten 21.000

mäßige Aniso- und Poikilocytose, toxische Granulation
der Neutrophilen, vereinzelt Mikro- und Makrocyten.

6.3.1962

Blutbild

Erythrocyten 3,67 Mill.

Hb 13,2 g%

Hb_E 34 %

Leukocyten 8.000 -1-111-12/81#11/5

Toxische Granulation der Neutrophilen,mäßige
Aniso- und Poikilocytose.

Thrombocyten 62.000

Klinischer Verlauf:

In der Nacht nach seiner stationären Aufnahme hatte der Patient heftiges Nasenbluten, so daß eine Nasentamponade erfolgen mußte und eine erste Bluttransfusion angelegt wurde. Am folgenden Tag, 9.2.62, hatte der Patient morgens 39,8°C Fieber; er erhielt deshalb 6 Tage lang 250 mg Reverin pro Tag, worauf das Fieber rasch zurückging und die Temperaturen während des weiteren Aufenthaltes immer um 37°C schwankten.

Der Patient erhielt am 14. und 17.2.62 zwei weitere Bluttransfusionen, die gut vertragen wurden, und nach Entfernung der für 3 Tage liegenden Tamponade traten auch keine Nasenblutungen mehr auf.

Unter der Behandlung mit Decortin mit zunächst 100 mg/die, später 60 mg/die und Ausschleichen mit 40 mg/die gingen die Allgemeinbeschwerden des Patienten zurück, das Blutbild besserte sich deutlich, und die Leber- und Milzschwellung

nahmen langsam ab, bis schließlich beide Organe nicht mehr tastbar waren. Da der Patient sich auch subjektiv sehr wohl fühlte, wurde er am 9.3.1962 aus der Klinik entlassen.

In der Folgezeit wurden ambulante Kontrolluntersuchungen durchgeführt, die folgende Befunde ergaben:

13.3.1962

Blutbild

Erythrocyten	4,97 Mill.	
Hb	17,0 g%	
Hb _E	34 %	
Leukocyten	12.400	-1-12/-13/90/1/4
Thrombocyten	96.000	

Das subjektive Befinden des Patienten ist gut.

23.3.1962

Blutbild

Erythrocyten	4,95 Mill.	
Hb	15,0 g%	
Hb _E	30 %	
Leukocyten	15,700	-11/1/-1-187/5/6
Thrombocyten	143.000	
vereinzelt Mikrocyten		

16.4.1962

Blutbild

Erythrocyten	4,47 Mill.	
Hb	13,2 g%	
Hb _E	29 %	
Leukocyten	77.600	21-19/14/18/34/9/8
Thrombocyten	152.000	
Reticulocyten	3 ‰	
Promyelocyten	3	
Myeloblasten	2	
Mikromyeloblasten	1	
Aniso- und Poikilocytose, vereinzelt Mikrocyten.		
Die Milz ist nicht palpabel.		

In der Zwischenzeit begab sich der Patient zu einem empfohlenen Kuraufenthalt in mittlerer Höhenlage (Odenwald). Während dieser Zeit fühlte er sich aber nicht wohl, was der Patient auf das schlechte Wetter zurückführte. Etwa seit dem 10.4.1962 hatte er ständig über Brechreiz, Übelkeit, schlechten Appetit und zeitweilig sogar über Fieber zu klagen. Aus diesen Gründen brach der Patient seinen Aufenthalt ab und kam in die Med. Poliklinik zur ambulanten Untersuchung, woraufhin er sofort stationär aufgenommen wurde.

4. Klinikaufenthalt (24.4.-2.7.1962)

Aufnahmebefund:

Der Patient befindet sich in ausreichendem AZ und EZ, die Haut und sichtbaren Schleimhäute sind blaß. Es bestehen keine Cyanose, kein Icterus, keine Oedeme. Links retroauriculär sind mehrere bis erbsgroße miteinander verbackene Lymphome zu tasten. Die Zunge ist etwas weiß belegt. Hals und Thorax zeigen keine Auffälligkeiten.

Die Bauchdecken sind straff; die Milz ist derb und bis 4 QF unterhalb des Rippenbogens, die Leber am Rippenbogen tastbar.

Die Nierenlager sind beiderseits frei, Wirbelsäule und Extremitäten sowie das ZNS zeigen keine Besonderheiten.

Klinischer Verlauf

(Alle Blutbilder, Blutdruck- und BSG-Kontrollen sowie die Fieber- und Pulskurven werden am Schluß in Tabellen bzw. in graphischen Darstellungen wiedergegeben.)

24.4.62

Der Patient kommt mit Übelkeit, Brechreiz, Appetitlosigkeit und Fieber ($38,9^{\circ}\text{C}$) zur Aufnahme. Er erhält 250 mg Reverin i.v., in den folgenden 8 Tagen jeweils 2x 250 mg Reverin i.v.

Jonogramm:

Na ⁺	141,0	HCO ₃ ⁻	27,0
K ⁺	3,7	Cl ⁻	100,0
Ca ⁺⁺	4,9		
Mg ⁺⁺	<u>(2,0)</u>	Rest-Frakt.	24,6
	151,6		

Eiweißbestimmungen:

WKB	4 R.
Takata-Ara	100 mg%
Gesamt-Eiweiß	6,7 g%
Albumine	50,5%
α_1 -Globuline	6,7%
α_2 -Globuline	13,8%
β -Globuline	11,8%
γ -Globuline	17,2%
Rest-N	35,4 mg%

Fermentbestimmungen:

SGOT	13,2 E
SGPT	10,0 E
Aldolase	13,2 E
alk.Phosphatase	8,5 E

26./27.4.62

Der Patient erhält Bonamine 3 x 2 Tabl./die

Unter der Behandlung mit Reverin sinkt das Fieber deutlich ab.

Blutbestimmungen:

Hämatokrit	33,05
Leukokrit	3,52
Thrombocyten	33.000

28.4.62

Die Temperaturen des Pat. kehren zur Norm zurück.
Das Allgemeinbefinden bessert sich; der Pat. erhält bis zum Ende seines Klinikaufenthaltes fortlaufend Decortin 40 mg/die.

2.5.62

Die Besserung des AZ hält an, die Bonamine werden abgesetzt. Es bestehen Anämie, stark ausgeprägte Thrombopenie (17.000!), mäßige Leukocytose mit deutlicher Linksverschiebung im weißen Blutbild (vergl. Tabelle).

5.5.62

Wegen extremer Thrombopenie von 8.000 erfolgt eine erste Transfusion mit 550 ccm Vollblut, das wegen Kälteagglutininen warm infundiert wird; die Transfusion wird gut vertragen. Bis auf Decortin 40 mg/die werden alle Medikamente abgesetzt.

9.5.62

Nach vorübergehender Schwäche bessert sich das Allgemeinbefinden des Patienten.

Eiweißbestimmungen:

WKB	8/8 R.
Gesamt-Eiweiß	6,8 g%
Albumine	60,0%
α_1 -Globuline	4,1%
α_2 -Globuline	9,4%
β -Globuline	10,2%
γ -Globuline	16,3%

Serum-Eisen 164,1 μ %

17.5.62

Der Patient fühlt sich schlechter als zuvor, ist appetitlos und sehr matt; es besteht kein Fieber. Das weiße Blutbild hat sich innerhalb einer Woche erheblich verschlechtert, 117.800 Leukocyten mit 74% Myeloblasten (vergl. Tabelle)!

23.5.62

Das Allgemeinbefinden des Patienten verschlechtert sich weiterhin. Beginn der Behandlung mit Purinethol 100 mg/die; wegen erneuter Temperaturerhöhung werden drei Tage lang je 250 mg Reverin gegeben, was zu Rückkehr der Temperaturen um 37°C führt.

28.5.62

Unter der Behandlung mit Purinethol nahm die Zahl aller Blutzellen stark ab, bes. die der Leukocyten. Wie aus der Tabelle ersichtlich, bestehen hochgradige

Anämie und Thrombopenie, die Leukocytose mit insgesamt 101.700 Zellen zeigt einen ausgeprägten Myeloblastenschub an (98%!).

Der Patient erhält eine dritte Bluttransfusion; an Medikamenten werden für weitere 3 Tage Purinethol 100 mg/die gegeben, außerdem fortlaufend Decortin 40 mg/die und Reverin 2 x 250 mg/die.

2.6.62

Gegenüber der vorigen Untersuchung weist das rote Blutbild eine geringe Besserung auf; die Leukocyten sind auf 3.000 abgesunken, davon sind 75% Paramyeloblasten! Der Patient erhält seit dem 28.5.62 täglich Bluttransfusionen.

5.6.62

Der Patient fühlt sich sehr schlapp. Im roten Blutbild haben die Zellelemente zahlenmäßig zugenommen, jedoch treten zunehmend pathologische Veränderungen auf. Die Leukocytose ist inzwischen in eine extreme Leukopenie übergegangen (900 Zellen!) mit immer noch 34% Paramyeloblasten.

8.6.62

Der Pat. erhielt inzwischen die 11. Bluttransfusion. Geringe Veränderungen des Bluthildes vergl. Tabelle. Thrombocyten 4.000!

10.6.62

Es stellte sich unaufhörliches und langsames Nasenbluten ein. Ein Arzt der HNO-Klinik stellt eine hellrote Blutung vom Locus Kiesselbach fest; er legt eine Tamponade mit Vasenolstreifen, worauf die Blutung zum Stehen kommt.

11.6.62

Die Tamponade wird entfernt, 1/2 Stunde später tritt erneut heftiges Nasenbluten ein und macht eine zweite Tamponade erforderlich.

15.6.62

Der Pat. fühlt sich erheblich gebessert; nach der Entfernung der Tamponade tritt kein Nasenbluten auf.

Wie aus untenstehender Tabelle hervorgeht, hat die Anämie nach kurzfristiger Besserung wieder zugenommen, der Thrombocyten Spiegel liegt bei 6.000/cmm und es besteht wieder eine mäßige Leukocytose mit 58% Paramyeloblasten.

19.6.62

Der Pat. fühlt sich außerordentlich schlapp; seit 4 Tagen bestehen Temperaturen um 38°C; er klagt über Schmerzen im linken Hüftbereich; die Milz ist derb in Nabelhöhe zu tasten.

Das Blutbild zeigt hochgradige Anämie und Thrombopenie, eine ausgeprägte Leukocytose mit praktisch nur pathologischen Zellelementen.

Nachdem man 5 Tage das Reverin abgesetzt hatte, werden seit 2 Tagen wieder täglich 250 mg gegeben.

20.6.62

Trotz des verabreichten Reverins ist das Fieber auf nunmehr 39,3°C angestiegen. Das Allgemeinbefinden des Pat. ist im wesentlichen unverändert, er klagt zusätzlich über Schmerzen im Bereich des rechten Ohres. Die Leukocyten sind inzwischen auf 241.000 angestiegen. Der Patient erhält fortlaufend alle 2 Tage 25 mg Purinethol neben Reverin 250 mg/die.

21.6.62

Die Schwellung vor dem rechten Ohr des Pat. hat zugenommen und ist sehr schmerzhaft; der Otologe stellt einen Furunkel im äußeren Gehörgang fest und verordnet Alkoholauflagen.

Unter der medikamentösen Behandlung und durch Wadenwickel sank die Temperatur bis zum Abend auf 39,4°C ab, der Pat. hatte stark geschwitzt.

23.6.62

Die Temperaturen des Pat. sind weiterhin gefallen (morgens $37,2^{\circ}\text{C}$); es werden immer noch erhebliche Schmerzen im Bereich des rechten Ohres angegeben. Das rote Blutbild hat sich nur unwesentlich verändert und zeigt deutliche Anämie und Thrombopenie; bemerkenswert sind die Veränderungen des weißen Blutbildes: die Zahl der Leukocyten beträgt 361.400, womit der Maximalwert während der ganzen Krankheitsdauer erreicht ist; im Differentialbild finden sich ausschließlich unreife oder atypische Formen, zum erstenmal erkennt man vereinzelt Gumprecht'sche Kernschatten.

26.6.62

Der Patient fühlt sich sehr schwach; die Schmerzen am Ohr haben nachgelassen; die Morgentemperatur zeigt eine leichte Erhöhung auf $38,3^{\circ}\text{C}$ an; der Pat. hatte vorübergehend leichtes Nasenbluten, das aber ohne Medikamente zum Stehen kam. Der Pat. bekam heute seine 14. Transfusion mit Vollblut, welches gut vertragen wurde. Die Zahl der Leukocyten hat sich etwas verringert, weitere Blutbefunde vergl. Tabelle.

Der Urinstatus zeigt nur andeutungsweise pathologische Veränderungen, man erkennt ganz vereinzelt Erythrocyten, Leukocyten und Epithelien sowie eine Spur Eiweiß.

29.6.62

Der Patient ist sehr schwach; das Fieber hat sich schnell erhöht und ist bis zum Abend auf $40,6^{\circ}\text{C}$ angestiegen, daneben besteht Tachycardie mit 120 Schlägen pro Minute; am rechten Ohr hat sich ein neuer Furunkel gebildet sowie eine starke Schwellung vor dem Ohr.

Blutbefund: Die Anämie ist etwas zurückgegangen, die Thrombopenie nimmt zu, das weiße Blutbild weist mit 89% Paramyeloblasten alle Zeichen einer hochacuten Phase auf.

1.7.62

Die Temperaturen des Patienten liegen weiterhin bei ca. $40,5^{\circ}\text{C}$, es besteht Tachycardie mit 140 Schl./Min. Die ganze rechte Gesichtshälfte des Pat. ist verschwollen, zunehmendes Lidoedem; der Pat. hat starke Luftnot und bekommt O_2 -Zufuhr.

Im Blutbild ist neben einer extremen Thrombopenie mit nur noch 1.000 Zellen ein weiteres Absinken der Leukocyten zu erkennen.

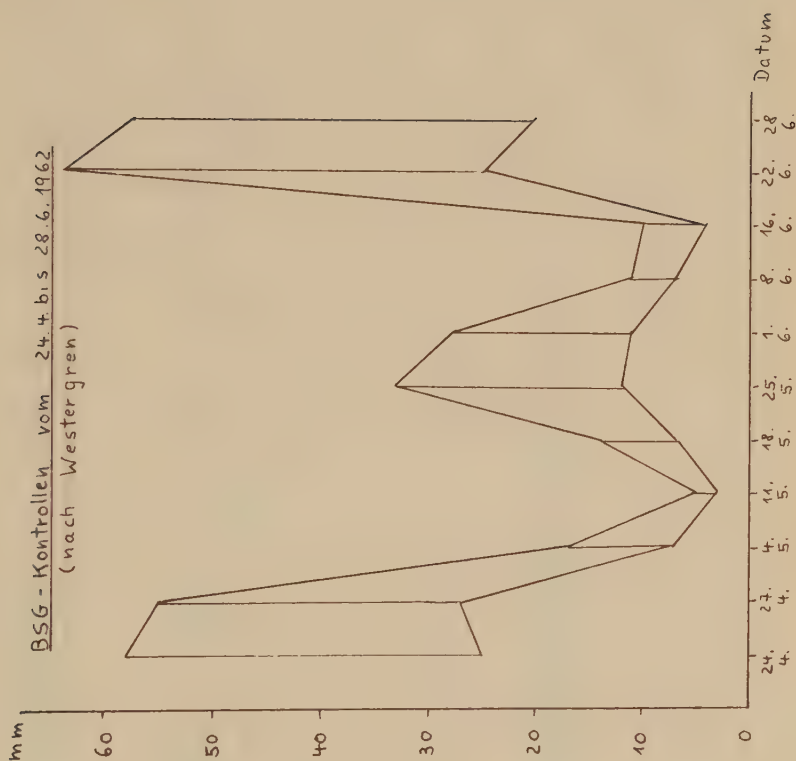
Der Patient erhielt inzwischen die 15. Bluttransfusion, die zwar gut vertragen wurde, jedoch keinerlei Besserung im Allgemeinzustand des Pat. zur Folge hatte.

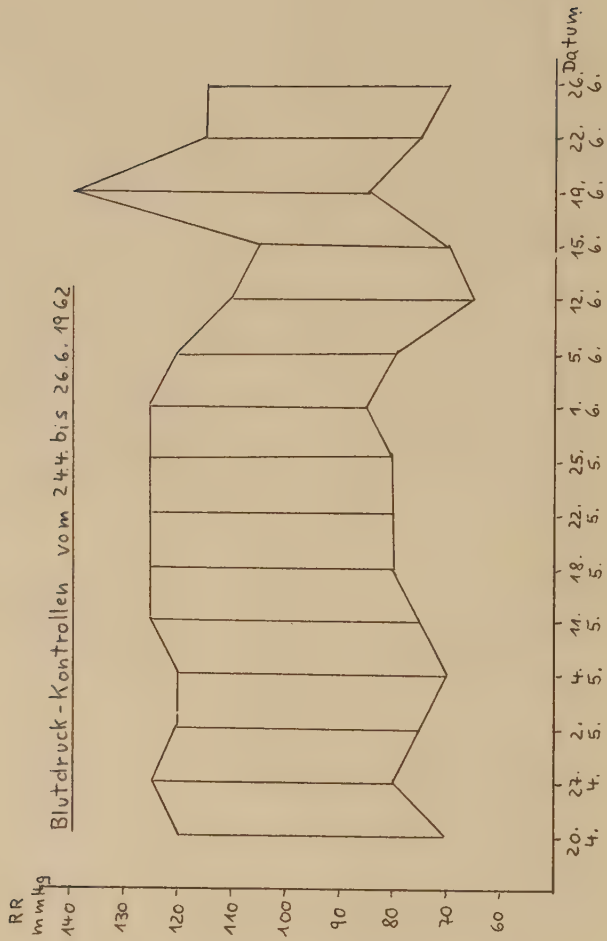
2.7.62

Der Patient hat stärkste Atemnot; das rechte Auge ist ganz zugeschwollen, links zeigt sich deutliche Protrusio bulbi.

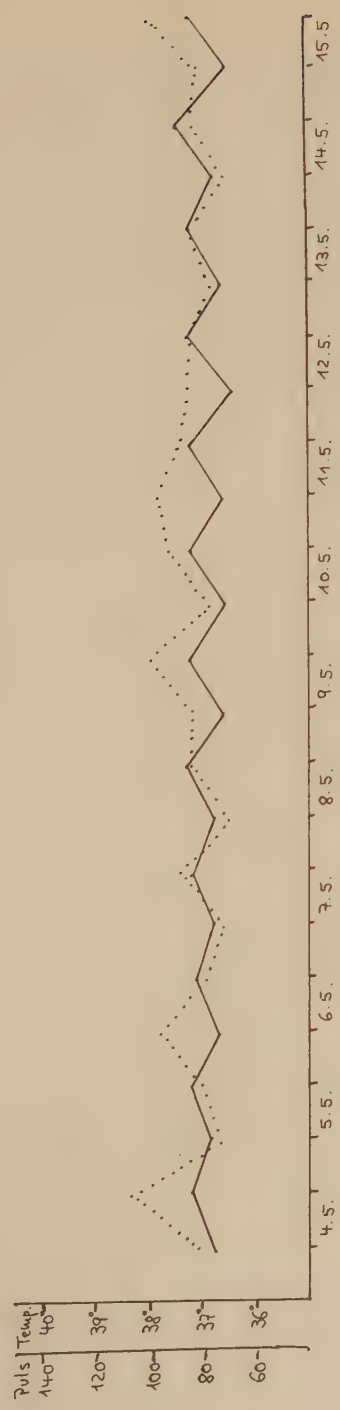
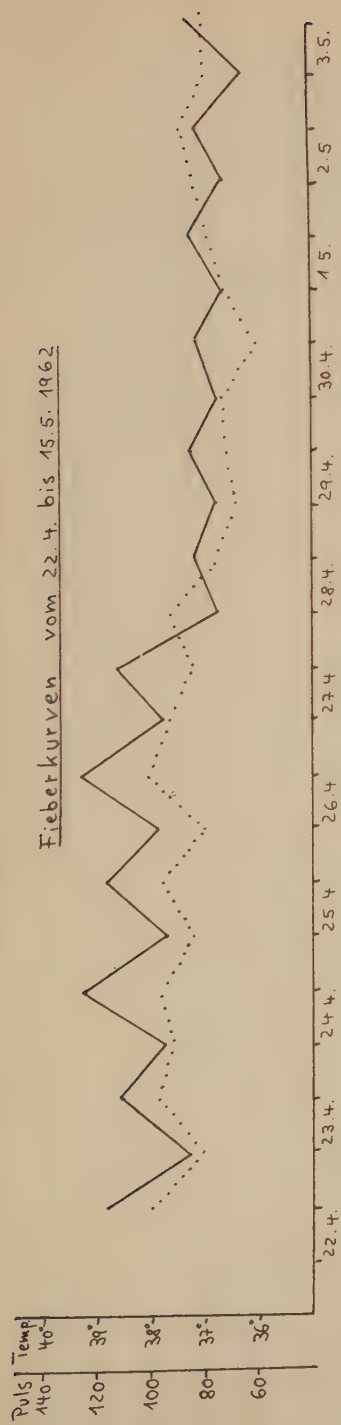
Der Patient erhält 1 Ampulle Terravenös, gegen 9 Uhr 40 mg Dominal.

Um 10.50 Uhr tritt der Exitus letalis ein.



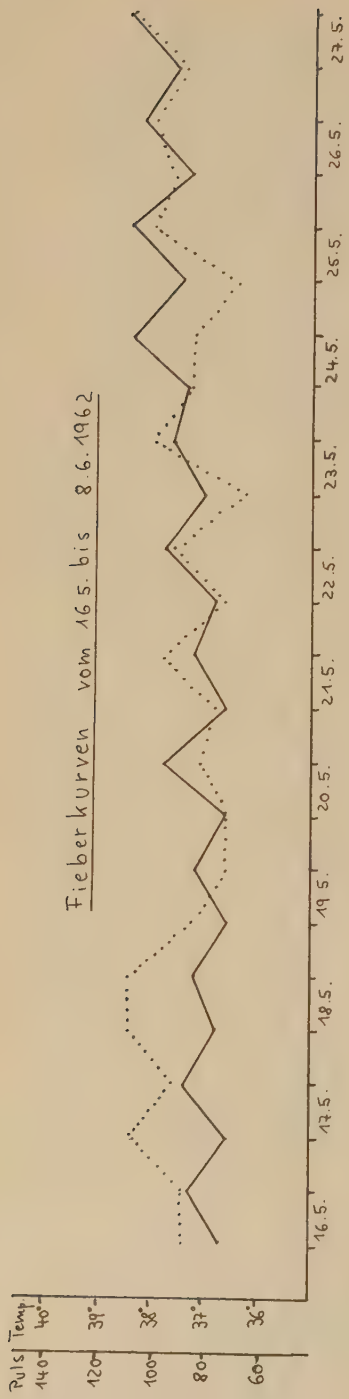


Fiebertkurven vom 22.4. bis 15.5. 1962



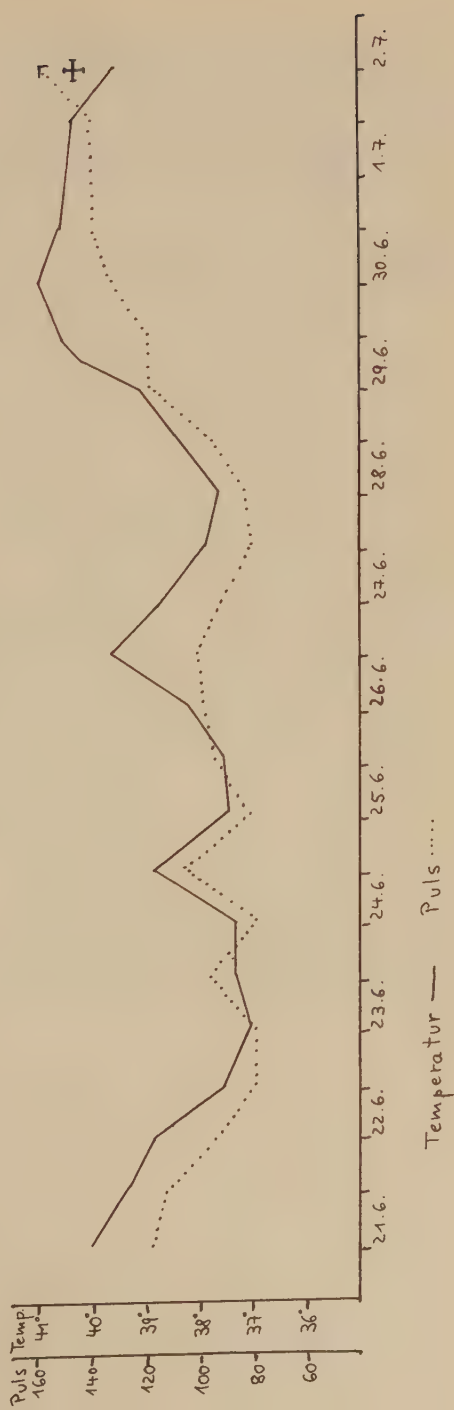
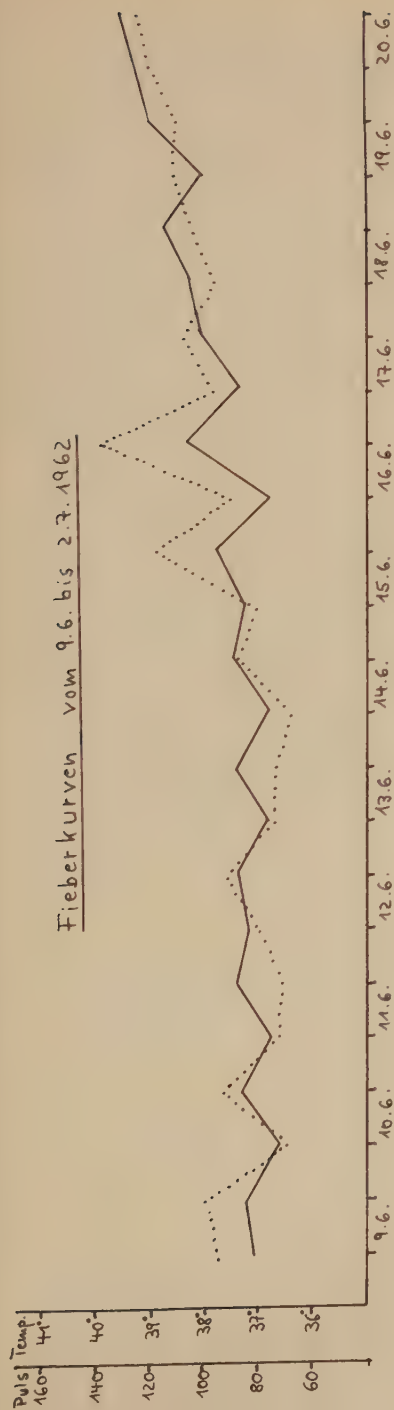
Temperatur — Puls

Fieberkurven vom 16.5. bis 8.6.1962



Temperatur — Puls

Fiebertkurven vom 9.6. bis 2.7.1962



Temperatur — Puls

Pathologisch-anatomische Diagnose (3.7.1962)

Klinische Diagnose:

1. Chronisch-myeloische Leukämie
2. Ausgeprägte Anämie und Thrombopenie
3. Verdacht auf intracerebrale Blutungsherde

Anatomisch:

Myeloische Umwandlung des Knochenmarks im rechten Femur, in der Wirbelsäule und im Sternum. Hyperplasie der Leber (2900 gr) und der Milz (2170 gr). Ausgedehnte myeloische Infiltrate und Blutungen in beiden Nieren und beiden Hoden. Myeloische Infiltrate im retrobulbären Fettgewebe beider Orbitae, rechts mit Blutungen.

Hämorrhagische Diathese:

Fleckförmige Blutungen unter das Epi- und Endocard des rechten und linken Herzens. Flächenhafte Blutungen unter die Schleimhaut des Rachens. Fleckförmige Blutungen unter die Haut des Ober- und Unterlides des rechten Auges, ebenso unter die Schleimhaut der Epiglottis. Oedem und Blutungen in der Plica aryepiglottica bds., rechts mehr als links. Vereinzelt fleckförmige Blutungen unter die Pleura visceralis bds. Fleckförmige Blutungen unter die Schleimhaut des Magens, des Duodenums, des Ileums, des gesamten Colons und des Rectums. Fleckförmige submucöse Blutungen in den Nierenkelchen rechts.

Etwa reiskorngroßer Gehörgangsfurunkel rechts.

Eitrig abscedierende Parotitis rechts.

Katarrhalisch-schleimige Tracheobronchitis. Dilatation sämtlicher Herzhöhlen. Starke Blutstauung und Oedem der Lungen.

Wie aus dieser Krankengeschichte hervorgeht, und wie bereits eingangs erwähnt wurde, bestand bei dem 22-jährigen Patienten über den Zeitraum von etwas mehr als einem Jahr eine Leukocytose, die in ihrem Ausmaß ständig schwankte, und deren Ursache man sich zunächst noch nicht erklären konnte; subjektiv wurden damals noch keine Beschwerden geäußert, und auch objektiv wurden keine weiteren pathologischen Veränderungen festgestellt. Erst auf Grund des am 29.10.1960 erreichten Blutbefundes mit der hochgradigen Vermehrung der Leukocyten auf 129.000 Zellen/cmm und der erstmalig deutlichen Linksverschiebung im weissen Blutbild konnte der Verdacht auf das Vorliegen einer chronisch-myeloischen Leukämie geäußert werden; ein Knochenmarksausstrich vom 24.11.1960 ließ ebenfalls an eine solche Erkrankung denken. Es sei aber nochmals betont, daß die Diagnose erst einige Zeit später gesichert werden konnte, als neben den pathologischen Veränderungen des Blutes schließlich eine Milzvergrößerung festgestellt und erstmals subjektive Beschwerden von dem Patienten geäußert wurden. Der klinische Verlauf erstreckt sich somit über einen wesentlich kleineren Zeitraum als auf Grund der pathologischen Veränderungen angenommen werden muß, deren Beginn sicher noch nicht einmal erfaßt wurde. Allein das Vorliegen einer Leukocytose unbekannter Genese sollte an die mögliche Entwicklung einer chronischen Myelose denken lassen.

Fall 2
=====

Bei dem zweiten beobachteten Fall verlief das prä-leukämische Stadium in ähnlicher Weise. Neben einem Hinweis durch den Gewerbearzt ist es sicherlich der Vorgesichte des zuerst genannten Falles zu verdanken, daß man in der hiesigen Klinik verhältnismäßig früh den Verdacht auf das Vorliegen einer chronisch-myeloischen Leukämie äußerte, was durch die späteren Beobachtungen bestätigt werden mußte.

Krankengeschichte

Es handelt sich um den jetzt 34-jähr. Patienten W.A., der als Schlosser bei der Firma Opel in Rüsselsheim/Main tätig ist und bei seiner Arbeit zeitweise auch mit Kunstharzlacken, Tri und Nitroverbindungen in Berührung kommt. Aus diesem Grund mußte er sich regelmäßig einer gewerbeärztlichen Untersuchung unterziehen, bei der erstmalig im Jahre 1961 eine Leukocytose festgestellt wurde, als der Patient noch keinerlei subjektive Beschwerden hatte. Trotz dieser leichten Leukocytose wurde dem Befund noch keine Bedeutung beigemessen. Erst im April 1963 zeigte sich eine geringe Linksverschiebung im weißen Blutbild. Zu dieser Zeit klagte der Patient zum ersten Mal über Beschwerden allgemeiner Art (vergl. unten, spez. Anamnese). Der Gewerbearzt dachte an eine toxische Schädigung des Knochenmarks durch den Umgang mit den bereits oben erwähnten Stoffen und äußerte außerdem den Verdacht auf das Vorliegen einer Paramyeloidleukämie, der jedoch in dieser Form nicht bestätigt werden konnte. Zur Klärung einer Berufskrankheit wurde der Patient an die Med. Poliklinik der Universitätskliniken Mainz verwiesen.

Zu jenem Zeitpunkt lagen folgende gewerbeärztlichen Befunde vor:

Blutbild vom 5.4.1961

Weiβes Blutbild

Stabkernige Leukocyten	2%
Segmentkernige	62%
Lymphocyten	31%
Monocyten	4%

(Die Gesamtzahl der Leukocyten war nicht vermerkt,
wurde aber an anderer Stelle als erhöht angegeben.)

Weltmann-Band 5.R.

Blutdruck 140/80 mm Hg

14.5.1962

Hb 102%

Eosinophile 4%

Stabkernige 4%

Segmentkernige 56%

Lymphocyten 34%

Monocyten 2%

Weltmann-Band 6,5 R.

Blutdruck 120/70 mm Hg

19.4.1963

Weltmann-Band 6.R.

Blutdruck 120/70 mm Hg

Hb 93%

Blutausstrich:

Myeloblasten 1%

Promyelocyten 9%

Myelocyten 5%

Jugendliche 9%

Stabkernige 10%

Segmentkernige 46%

Eosinophile 3%

Basophile 3%

Lymphocyten 11%

Monocyten 3%

Erythrocyten 4,3 Mill.

Hb 90%

Leukocyten 32.000

BSG 3/7

Gesamteiweiß 6,35 g%

Serum-Bilirubin 0,39 mg%

SGPT 17,0 E

Auf Grund des zuletzt erhobenen Blutbefundes dachte der Gewerbearzt an eine Paramyeloblastenleukämie. Alle bis dahin durchgeführten Röntgenuntersuchungen zeigten keinen auffälligen Befund.

In einer ersten ambulanten Untersuchung wurde der pathologische Blutbefund vom 19.4.63 bestätigt:

Erythrocyten	4,11 Mill.	
Hb	13,0 g%	
Hb _E	3188	
Leukocyten	38.900	1/6/12/2/14/46/15/-
Myeloblasten	2(?)	
Reticulocyten	13%	
Thrombocyten	392.000	
Lymphocyten z.T.	atypisch	

Sonstige Befunde:

RR 140/80 mm Hg

In der linken Achselhöhle war ein etwa bohnergroßer Lymphknoten zu tasten; sonst ergab sich kein auffälliger Befund. Auf Grund dieser Untersuchung wurde der Patient zur genaueren Beobachtung am 30.4.1963 stationär in die Klinik aufgenommen.

1. Klinikaufenthalt

Die Familienanamnese des Patienten weist keinerlei Besonderheiten auf. Retrospektiv könnte man der Eigenanamnese vielleicht einige Hinweise auf die spätere Erkrankung entnehmen, jedoch bleibt der Zusammenhang fraglich, da die subjektiven Beschwerden ganz allgemeiner Art waren und bei den regelmäßigen gewerbeärztlichen Kontrollen weder im Blutbild noch bei der grob-internistischen Untersuchung objektive Zeichen einer Erkrankung zu erkennen waren.

Es wurde folgende Eigenanamnese erhoben:

An KK nur Masern Erinnerung

1934 Leistenbruchoperation links

1948 Strumaoperation im Krankenhaus Sigmaringen (Basedow-Struma). Danach sei der Patient ca. 2 Jahre beschwerdefrei gewesen.

- 1950 Druckgefühl und leichte ziehende Schmerzen von der linken Halsseite zur linken Thoraxhälfte. Seit dieser Zeit fühle der Patient sich schlapp und habe öfters Kopfschmerzen.
- 1953 habe er etwa ein halbes Jahr lang ein Druckgefühl auf beiden Augen gehabt, das von selbst wieder verschwand.
- 1954 wegen Kieferhöhlenvereiterung im Krankenhaus in Rüsselsheim operiert.
- 1956 Mandeloperation

Spezielle Anamnese:

Wegen Verdacht auf das Vorliegen einer Paramyeloblastenleukämie wurde der Patient zur weiteren Klärung des Krankheitsbildes und einer eventuellen beruflichen Schädigung in die riesige Poliklinik überwiesen (vergl. oben).

Der Patient klagt außer über Mattigkeitsgefühl, das seit 1950 bestehen soll, über Druckgefühl und ziehende Schmerzen von der linken Halsseite zur linken Thoraxhälfte. Appetit und Schlaf seien gut, in den letzten Wochen habe er 1,5 kg an Gewicht zugenommen.

An diese Stelle sei zu bemerken, daß man retrospektiv bei der Angabe der Mattigkeit seit 1950 an einen bereits schwelenden Prozeß zur späteren Entwicklung der Myelose denken konnte; es ist jedoch wahrscheinlicher, daß diese Beschwerden eine Folge der Strumaoperation waren, die zwei Jahre vorher erfolgte.

Die internistische Untersuchung ergab folgendes:

Allgemeines:

Kräftige Wuchsform, Kräfte- und Ernährungszustand des Patienten sind gut. Haut und sichtbare Schleimhäute ausreichend durchblutet; es besteht keine Cyanose, kein Icterus.

Lymphdrüsen:

Im Halsbereich und in den Leistenbeugen sind keine Lymphdrüsenschwellungen zu erkennen. In der linken Achselhöhle ist ein etwa bohngroßes Lymphom zu tasten.

Kopf:

Die Zunge ist feucht, nicht belegt; die Nasennebenhöhlen sind frei; Gebiß saniert; Rachen ohne Besonderheiten.

Hals:

Zustand nach Strumaoperation, links pflaumengroßer Knoten zu tasten.

Thorax und Lungen:

symmetrische Form; Atemexcursionen seitengleich; reines Vesiculäراتmen, sonorer Klopfeschall, Lungengrenzen 2 QF verschieblich.

Herz:

regelmäßige Aktion, reine Töne, kein auffälliger Befund.

Abdomen:

straffe Bauchdecken, keine Resistenz zu tasten, Leber und Milz nicht vergrößert; links reizlose Operationsnarbe (Leistenhernie); Nierenlager bds. frei.

Wirbelsäule und Extremitäten: o.B.

ZNS: keine Auffälligkeiten

Wie aus diesem Befund hervorgeht, zeigte der Patient keine Auffälligkeiten außer den Drüenschwellungen in der linken Achselhöhle. Auf Grund des Blutbildes wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer chronisch-myeloischen Leukämie geäußert (vergl. unten), jedoch ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine acute Leukämie, wie sie der einweisende Gewerbearzt geäußert hatte.

Während des stationären Aufenthaltes wurden folgende Laboruntersuchungen durchgeführt:

30.4.1963

Blutbild:

Erythrocyten 4,56 Mill.

Hb 15,6 g%

Hb_E 33 %

Leukocyten 44.200

56||212|11165||316

Reticulocyten 17‰

Thrombocyten 172.000

Bilirubin	0,3 mg%
Eisen	140,3 %
SGOT	24,0 E
SGPT	22,0 E
ALD	15,5 E
alk. Phosphatase	5,3 HE

Das EKG zeigte keine pathologischen Veränderungen; WaR und Nebenreaktionen waren negativ; das Jonogramm war im Bereich der Norm; der Urinstatus war ohne besonderen Befund; die Elektrophorese war normal.

2.5.63 Knochenmarksausstrich:

Proerythroblasten	2,0
Makroblasten	1,0
Normoblasten	
basophil	4,0
polychrom	5,0
oxyphil	6,0
Promyelocyten	9,0
Myelocyten	20,0
Metamyelocyten	9,0
Stabkernige	39,0
Segmentkernige	15,0
Eos. Myelocyten	6,0
Eos. Stabkernige	2,0

Beurteilung:

Zellreiches Mark mit deutlicher Vermehrung der Granulocyten ohne Reifungshemmung der Granulopoese; Eosinophilie.

6.5.63

Blutbild:

Leukocyten 44.600 4 12 18 110 114 143 110 19
mäßige Aniso- und Poikilocytose

RR 140/85 mm Hg

14.5.63

Milzscintigramm 125/63

Nach Injektion der ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrocyten kam es zu einer verzögerten Elimination der geschädigten Zellen aus dem Blut. Die RES-Clearance erfolgte mit einer Halbwertszeit von 12' (normal 4-5'). 49% der alterierten Erythrocyten wurden mit einer Halbwertszeit von 5,5' in der Milz aufgenommen (normal werden ca. 80% aufgenommen). Die Kapazität der Milz erscheint somit herabgesetzt.

Der Flächeninhalt des Seitenlagen-Scintigramms betrug 133 cm^2 (normal 70-80 cm^2). Der Milzflächenindex errechnete sich zu 6,7 (normal 2,5 - 4,5). Die Milz zeigt sich scintigraphisch somit erheblich vergrößert.

Klinischer Verlauf:

In der ganzen Zeit seines stationären Aufenthaltes fühlte sich der Patient subjektiv wohl; er hatte niemals erhöhte Temperaturen, die Pulsfrequenz war immer im Bereich der Norm. Der Patient wurde deshalb am 9.5.1963 aus der Klinik entlassen, ambulante Kontrolluntersuchungen wurden empfohlen.

Im Verlauf des folgenden halben Jahres konnte bei den regelmäßigen Untersuchungen die Manifestation der chronisch-myeloischen Leukämie beobachtet werden. Es traten außerdem zum erstenmal subjektive Beschwerden hinzu und Leber und Milz zeigten deutliche Vergrößerungen. Im Folgenden sollen die einzelnen Befunde wiedergegeben werden, die Blutbildveränderungen sind aus der Tabelle ersichtlich:

24.5.63

Der Patient klagt über mäßige Mattigkeit, fühlt sich aber sonst wohl; in beiden Axillen sind mehrere erbsgroße Lymphome zu tasten, links ein kirschgroßer Knoten; die Milz ist 1 QF unterhalb des Rippenbogens palpabel, die Leber ist nicht sicher vergrößert.

7.6.63

Der Patient fühlt sich wohl; es sind keine Lymphome

zu tasten, Leber und Milz erscheinen nicht vergrößert.

4.7.63

Der Patient klagt erneut über Mattigkeit, besonders in den Beinen; der Appetit ist gut, das Gewicht blieb konstant. Es waren keine Lymphome zu tasten; die Milz erschien bei tiefer Inspiration und in Seitenlage 1 QF unterhalb des Rippenbogens. Sonst keine Auffälligkeiten.

7.8.63

Der Patient hat bisweilen ein Druckgefühl im linken Oberbauch, sonst fühlt er sich wohl; die Milz ist 1¹/₂ QF unterhalb des Rippenbogens tastbar.

7.10.63

Bisweilen hat der Patient noch ein leichtes Druckgefühl im Oberbauch, er klagt über mäßige Abgeschlagenheit. Der Appetit sei nicht gut, das Gewicht blieb jedoch konstant. Der Patient konnte inzwischen seine Arbeit wieder aufnehmen.- In beiden Axillen sind erbs- bis bohngroße, weiche und schmerzhaft Lymphome zu tasten, in der linken Axilla außerdem 2 ca. kirschgroße Lymphome. Die Leber ist erstmalig 1/2 QF unterhalb des Rippenbogens tastbar; die Milz stößt am RB an.

25.10.63

Subjektiv ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen im Befinden des Patienten.

Blutbildkontrollen

Datum	24.5.63	7.6.63	4.7.63	7.8.63	7.10.63	25.10.63
Erythrocyten i.M.	4,52	4,47	4,22	4,56	3,98	3,70
Hb in g%	14,2	13,8	13,8	13,8	12,2	12,6
Hb _E in %	31	30	32	30	32	34
Leukocyten	61200	48.700	62400	68.400	78.700	67400
Basoph.	8	9		4	7	5
Eosin.	2	4		1	6	1
Myeloc.	6	5		4	7	19
Jugendl.	11	12		7	9	14
Stabk.	24	9		21	11	30
Segmentk.	45	50		47	45	26
Lymphoc.	1	6		8	2	3
Monoc.	2	2		6	6	-
Promyelocyten	1	2		2	7	-
Myeloblasten		1		-	-	-
Normoblasten					1	1
Thrombocyten		384000			298000	313000
Reticulocyten %					17	27
Bes.Befund					A;GS	A;P

(Anmerkungen:

A=Anisocytose

P=Poikilocytose

GS=Gumprecht'sche Schollen)

Auf Grund dieser Untersuchungen wurde der Patient am 12.11.1963 erneut stationär in die Med. Poliklinik aufgenommen.

2. Klinikaufenthalt

Zur Zeit der Wiederaufnahme klagte der Patient immer noch über Mattigkeit, Druckgefühl im Oberbauch. Der Allgemein- und Ernährungszustand des Patienten waren gut; die früher getasteten axillären Lymphome waren zurückgegangen; die Leber war 1/2 QF unterhalb des Rippenbogens tastbar, die Milz erschien 3-4 QF unter dem Rippenbogen. Der übrige internistische

Befund war gegenüber der Voruntersuchung nicht verändert.

Während des stationären Aufenthaltes wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

12.11.63

Jonogramm

Na ⁺	136,0	HCO ₃ ⁻	21,5
K ⁺	4,4		
Ca ⁺⁺	5,1		
Mg ⁺⁺	<u>2,0</u>		
	147,5		

13.11.63

Eiweißbestimmungen

Weltmann-Band	5.R.
Takata-Ara	>100 mg%
Gesamt-Eiweiß	6,7 g%
Albumine	55,0 %
α_1 -Globuline	6,3 %
α_2 -Globuline	9,4 %
β -Globuline	12,2 %
γ -Globuline	17,1 %

BSG 8/15

Urinstatus

Eine Spur Eiweiß, im Sediment ganz vereinzelt Leuko-
cyten und Erythrocyten, viel Ziegelmehl.

21.11.63

Milzscintigramm

Nach Injektion der Cr⁵¹-markierten, wärmealterierten Erythrocyten kam es zu einer deutlich verzögerten Elimination der geschädigten Zellen aus dem Blut. Die RES-Clearance erfolgte mit einer T_{1/2}=15,5'. Nur 30% der injizierten Erythrocyten wurden mit einer T_{1/2}=5,0' in der Milz aufgenommen. Der Flächeninhalt des Bauchlagenscintigramms zeigt die größten Abmessungen und beträgt 188 cm².

Der Milzflächenindex errechnet sich zu 9,5 (normal bis 4,5). Die Milz erscheint somit stark vergrößert und ist in ihrer Sequesterationsleistung hochgradig eingeschränkt.

Blutbilder

Datum	12.11.63	18.11.63	25.11.63	2.12.63	6.12.63	10.12.63
Erythrocyten i.M.	4,06	3,98	3,90	4,6	4,52	4,18
Hb in g%	12,9	13,4	12,0	14,2	14,7	14,2
Hb _E in %	31	33	32	31	32	33
Leukocyten	79.500	72.600	78.000	47.400	51.700	29.800
Basoph.	4	7	6	11	8	12
Eosin.	1	3	1	4	2	2
Myeloc.	11	12	20	11	21	9
Jugendl.	11	13	7	10	15	4
Stabk.	24	13	20	25	20	12
Segmentk.	30	15	39	25	27	50
Lymphoc.	6	4	4	7	3	4
Monoc.	3	-	-	-	1	-
Promyelocyten	8	12	3	7	3	7
Myeloblasten	-	3	-	-	-	-
Normoblasten		2			2	
Reticulocyten%	35	40	28	34	49	42
Thrombocyten	295000	320000	267000	285000	277000	249000
Blutungszeit	3 1/4'					
Gerinnungszeit	2 1/4'					
Bes.Befund	Ch	Ch		P	P;Ch	A;P;Ch

(Anmerkungen:

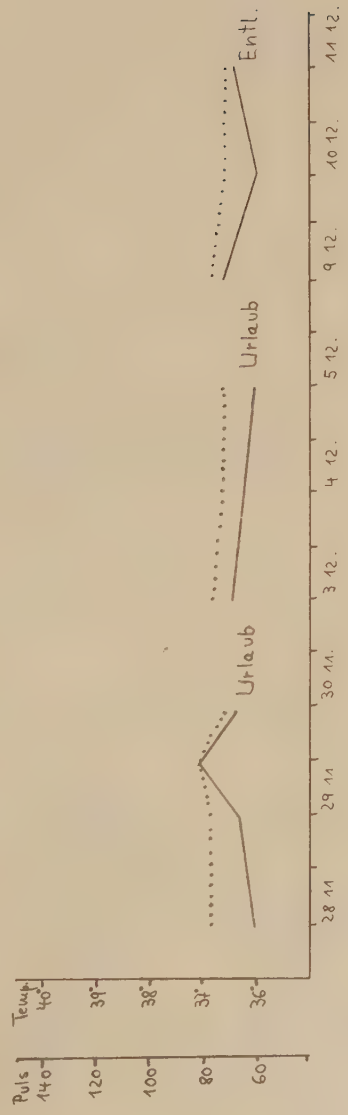
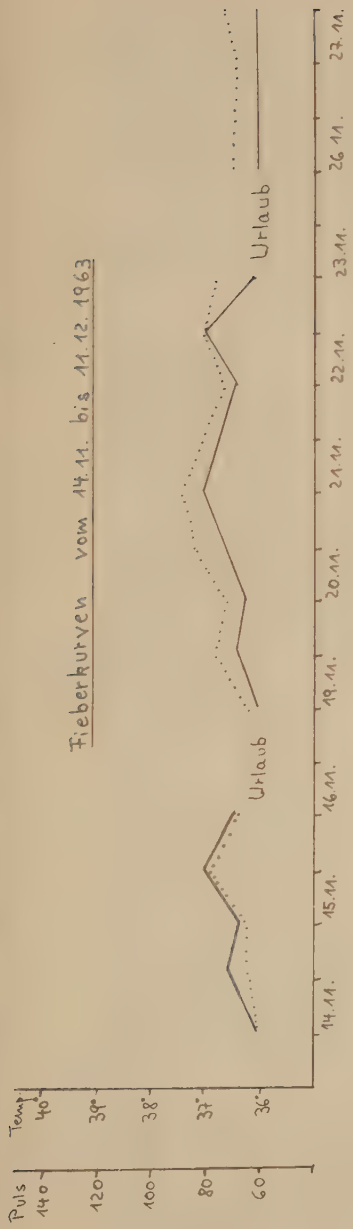
A=Anisocytose

P=Poikilocytose

Ch=Polychromasie)

Verlauf:

Unter der Behandlung mit Myleran 1x2 mg, später 2x2 mg/die und Librium 3x10 mg/die gingen die subjektiven Beschwerden des Patienten zurück und es trat eine deutliche Remission des Blutbildes ein. Wie aus der Fieberkurve ersichtlich ist,



Temp. — Puls.....

zeigte der Patient während seines Aufenthaltes keine erhöhten Temperaturen oder erhöhte Pulsfrequenz; der Blutdruck betrug 140/80 mm Hg ohne wesentliche Schwankungen, die BSG blieb mit Werten von 10/18 am 2.12.63 und mit 7/13 am 6.12.63 noch im Bereich der Norm. Der Milztumor ging im Laufe der Behandlung zurück und war schließlich nicht mehr zu tasten. Subjektiv fühlte sich der Patient nach der 4-wöchigen Behandlung deutlich geessert. Deshalb wurde er am 11.12.1963 aus der Klinik entlassen und dem Hausarzt zur weiteren Behandlung übergeben. Zur Fortsetzung der Therapie wurden 2 mg Myleran pro Tag verordnet und weitere Kontrolluntersuchungen empfohlen.

Der Patient steht heute noch in ambulanter Kontrolle. Seit seiner Entlassung vor mehr als einem Jahr hat er seine Arbeit noch nicht wieder aufgenommen. Er kam in der Zwischenzeit regelmäßig zur Untersuchung, die Befunde sind - soweit sie bis zum Abschluß dieser Arbeit vorliegen - weiter unten angegeben. Seit der Entlassung im Dezember 1963 hat sich der klinische Befund nicht wesentlich verändert. Das rote Blutbild hat sich wieder normalisiert und auch das weiße Blutbild zeigte bei den letzten Untersuchungen praktisch normale Werte. Der Patient nimmt zur Zeit nur noch 2 mg Myleran pro Woche und hat außer mäßiger Müdigkeit keinerlei Beschwerden.

Ambulante Kontrolluntersuchungen

17.12.1963

Erythrocyten	4,24 Mill.	
Hb	13,9 g%	
Hb _E	32 %	
Leukocyten	29.800	12/4/10/4/11/48/7/-
Promyelocyten	4	
Reticulocyten	84‰	
Thrombocyten	281.000	

leichte Aniso- und Poikilocytose, leichte Polychromasie, ganz vereinzelt Gumprecht'sche Schollen.

Der Patient nimmt 2 mg Myleran pro Tag.

8.1.1964

Erythrocyten	4,51 Mill.	
Hb	15,2 g%	
Hb _E	33 M	
Leukocyten	25.100	2/3//4/3/2/72//10/4

Der Patient fühlt sich subjektiv wohl; er nimmt weiterhin 2 mg Myleran pro Tag.

5.2.1964

Erythrocyten	4,71 Mill.	
Hb	15,8 g%	
Hb _E	33 M	
Leukocyten	12.500	3/3//3/1/1/69//17/3
Reticulocyten	6‰	
Thrombocyten	280.000	
geringe Aniso- und Poikilocytose		

Der Pat. ist immer etwas müde, zeitweise aufgeregt und zitterig; Leber und Milz sind am Rippenbogen tastbar. Med.: 3x1 Myleran/Woche.

25.3.1964

Erythrocyten	5,08 Mill.	
Hb	15,4 g%	
Hb _E	30 M	
Leukocyten	9.600	5/1//-1/-/69//18/6
Reticulocyten	10 ‰	
Thrombocyten	184.000	

Der Pat. war völlig beschwerdefrei; Leber und Milz waren nicht zu tasten, der übrige Befund war normal. Unter Therapie mit zuletzt 2 mg Myleran pro Woche wurde eine völlige Remission des Blutbildes erzielt.

9.6.1964

Erythrocyten	5,11 Mill.	
Hb	16,6 g%	
Hb _E	32 M	
Leukocyten	8.300	10/3//-1/-/2/60//22/3

Reticulocyten 10 %
Thrombocyten 214.000

vereinzelt basophil punktierte Erythrocyten, ganz geringe Aniso- und Poikilocytose.

Der Patient klagt wieder über stärkere Müdigkeit; zeitweise habe er ein Druckgefühl im Magenbereich unabhängig von der Nahrungsaufnahme; sonst habe er jedoch keinerlei Beschwerden, der Appetit sei gut, das Gewicht bliebe konstant. Bei der Untersuchung befand sich der Patient in gutem EZ, er zeigte keine Blässe; Leber und Milz waren nicht palpabel, ebenso waren keine Lymphome zu tasten. Der Patient nimmt weiterhin 2 mg Myleran/Woche.

19.8.1964

Blutbild

Erythrocyten	4,74 Mill./cmm	
Hb	15,4 g%	
Hb _E	32 %	
Leukocyten	9.800	5/2//3/3/2/71//11/3

Med.: 1 Tbl.= 2 mg Myleran/Woche

13.10.1964

Der Patient klagt über Ziehen in beiden Beinen und in der linken Achsel; in beiden Achselhöhlen finden sich erbs- bis bohngroße, indolente weiche Lymphknoten.

Blutbild

Erythrocyten	5,2 Mill./cmm	
Hb	17,2 g%	
Hb _E	33 %	
Leukocyten	13.400	7/2//1-15/72//9/5

Med.: 1 Tbl.= 2 mg Myleran/Woche

25.11.1964

Funktionsprüfung der Milz und Milzscintigramm

Normalwerte

T 1/2 der RHS-Clearence	14,5'	6-10'
Milzsequestration	45%	60-75%
T 1/2 der Milz-Clearence	6,4'	3,5-5,5'
Flächeninhalt der Milz	152 qcm	bis 80 qcm
Flächenindex (MFI)	7,5	bis 4,5
Dem MFI entspricht ein Milzgewicht von ca. 700 g; Speicherungsdefekte sind nicht erkennbar.		

25.11.1964

Blutbild

Erythrocyten	5,21 Mill./cmm	
Hb	14,8 g%	
Hb _E	29 %	
Leukocyten	10.200	313/21-1163/17/11
Reticulocyten	14 %	
Thrombocyten	258.000	

BSG 1/2 mm n.W.

Elektrophorese

Gesamteiweiß	7,8 g%
Albumine	62,6 %
α ₁ -Globuline	4,7 %
α ₂ -Globuline	8,0 %
β-Globuline	11,4 %
γ-Globuline	13,3 %

WKB 7.R.

Takata-Ara >100 mg%

Fermente

SGOT	30 E
SGPT	15 E
alk.Phosphatase	3,5 E

Urinstatus o.B.

Bei den letzten Untersuchungen klagte der Patient über leichte Ermüdbarkeit und mäßiges Druckgefühl im Oberbauch, was sich durch den deutlich erkennbaren Milztumor erklären läßt; sonstige Beschwerden äußerte der Patient nicht.

Abschließend sei nochmals hervorgehoben, daß bei dem Patienten bereits seit mehr als 14 Monaten (!) eine praktisch vollständige Remission vorliegt, wie die klinischen Untersuchungen ergaben; der Patient steht weiterhin unter regelmäßiger Kontrolle der hiesigen Klinik.

Wie aus der Krankengeschichte des zweiten Falles hervorgeht und bereits zu Beginn der Wiedergabe betont wurde, trat bei dem Patienten zunächst eine Leukocytose unbekannter Genese auf, ohne daß die unreifen Formen aus der Entwicklungsreihe der Granulocyten besonders in Erscheinung getreten wären. Erst einige Zeit später zeigten sich deutliche pathologische Befunde im weißen Blutbild im Sinne einer leukämischen Veränderung, deren Hauptcharacteristica eine Linksverschiebung und eine Vermehrung der Eosinophilen, besonders aber der Basophilen darstellten. Für das frühzeitige Erkennen des vorliegenden Krankheitsbildes sind daneben folgende Gründe von entscheidender Bedeutung gewesen:

1. Der Umgang des Patienten mit Kunstharzen und Nitroverbindungen ließ an eine Schädigung des hämatopoetischen Systems denken, wie einerseits aus dem Einweisungsbericht des Gewerbearztes zu entnehmen war und andererseits mehrfach in mitgeteilten Fällen der Fachliteratur bestätigt wird (vergl. allg. Teil dieser Arbeit).
2. Die Beobachtung des zuerst genannten Patienten mit dem längeren Bestehen einer Leukocytose während des präleukämischen Stadiums deutete auf einen ähnlichen Verlauf in diesem zweiten Fall hin.

An dem Vorliegen einer echten chronischen Leukämie kann inzwischen nicht mehr gezweifelt werden; der Patient bleibt auch weiterhin in ständiger Kontrolle der hiesigen Klinik.

Diese beiden Beobachtungen in der hiesigen I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken waren der Anlaß, die Fachliteratur auf ähnliche Fälle zu untersuchen. Dabei sollten vor allem solche Patienten erfaßt werden, bei denen eine unerklärte Leukocytose das erste Symptom einer chronischen Leukämie darstellte. Bei der Durchsicht der Kongreßzentralblätter (genaue Angaben vergl. Literaturverzeichnis) fanden sich nur vereinzelte und meist auch spärliche Mitteilungen dieser Art. Es ist durchaus möglich, daß nur sehr selten solche Befunde erhoben wurden, da die Patienten in diesen ganz frühen Stadien subjektiv im allgemeinen keine Beschwerden haben und deshalb auch erst dann zur Beobachtung kommen, wenn bereits ausgeprägte Krankheitssymptome vorhanden sind. Wie auch WINTROBE und HASENBUSH in ihren Berichten betonen, wird eine solche Leukocytose meist nur zufällig bei Routineuntersuchungen gefunden, wenn die Patienten - wie in unserem zweiten Fall - durch ihren Beruf besonders gefährdet erscheinen oder aber zu dieser Zeit wegen eines anderen Leidens einen Arzt aufsuchen. Erst retrospektiv wird dann die Vermehrung der Leukocyten als erstes Krankheitssymptom gewertet. Dazu kommt noch, daß die neuesten chemischen Untersuchungsmethoden, darunter vor allem die Bestimmung der alkalischen Leukocytenphosphatase, in vielen Fällen auch in den Frühstadien die sichere Diagnose einer chronischen Leukämie zulassen, obwohl klinisch dem Beobachter keine Besonderheiten auffallen.

Neben der Erfassung einer isoliert auftretenden Leukocytose sollen aber noch einige andere Sonderformen erwähnt werden. In allen Fällen ging es dabei um die möglichst frühe Erkennung des präleukämischen Stadiums bei Patienten, die später dann an einer chronischen Myelose oder auch an einer chronischen Lymphadenose erkrankten. Die ersten für eine Leukämie uncharakteristischen Symptome waren dabei ganz verschiedener Art. Zum Teil entwickelte sich eine Myelose im Anschluß an eine andere Erkrankung oder aber als zweites Krankheitsbild, wobei die Verbindungen zwischen beiden Leiden nicht immer deutlich wurden und ein causaler Zusammenhang überhaupt von einigen Autoren bestritten wird.

Obwohl eine Frühdiagnose der Leukämie als wünschenswert erscheint, sind diese Bemühungen vorläufig nur von

rein theoretischem Interesse. Bei dem heutigen Stand der medizinischen Forschung ist es noch nicht möglich, durch irgendwelche Mittel die Entwicklung der chronischen Leukämie zu verhindern, selbst wenn sie in ihren allerersten Stadien bereits erkannt wird. Die Prognose bleibt also vorläufig infaust. Eine medikamentöse Behandlung ist nach Ansicht vieler Autoren in dieser Frühphase sogar kontraindiziert; würde man nämlich schon zu jenem Zeitpunkt die heute als am wirksamsten anerkannten Mittel einsetzen, so wären vorübergehend sicher auch Remissionen zu erreichen, jedoch müßte man damit rechnen, daß das granulopoetische System dann in den Exacerbationsphasen schlechter auf die Behandlung ansprechen würde, und damit wäre die akute Endphase vielleicht noch schneller erreicht als in spät behandelten Fällen. Allerdings wäre es denkbar, daß das Verhältnis von dem subjektiv symptomarmen Initialstadium zu dem akuten terminalen Schub der Leukämie zugunsten des ersteren verschoben würde, so daß der Patient sich über eine längere Zeitspanne noch in einem erträglichen Zustand befände. Eine bemerkenswerte Verlängerung des Lebens würde damit wahrscheinlich nur in einzelnen Fällen erreicht.

Es bleibt aber die Hoffnung, daß eines Tages der pathogenetische Faktor der Leukämie selbst entdeckt wird und man einen wirksamen Stoff findet, der das Fortschreiten der Krankheit, vielleicht sogar ihren Ausbruch, verhindern kann. Selbst wenn es sich hierbei um ein Virus als Erreger handeln sollte, wie dies heute bereits einige Autoren annehmen (vergl. allg. Teil dieser Arbeit), so ist es dennoch nicht auszuschließen, daß auch Medikamente gefunden werden, die Viren in ihrem Wachstum hemmen oder sogar vernichten können, wie dies vergleichsweise schon bei der Behandlung der Variola mit Marboran^R gelungen zu sein scheint (KUSCHINSKY). In solchen Fällen wird es dann vielleicht von der rechtzeitigen Erfassung der Erstsymptome im präleukämischen Stadium abhängen, ob die Entwicklung einer Leukämie aufgehalten werden kann oder nicht.

In dem folgenden Bericht sollen nun die Krankengeschichten wiedergegeben werden, die bei der Durchsicht der Kongreßzentralblätter zunächst an Hand von Kurzreferaten und dann im Original genauer verfolgt wurden.

Observatii asupra stadiului incipient (presplenomegalic) al mielozei cronice. Beobachtungen über das frühe (präsplenomegalische) Stadium der chronischen Myelose.

Von Dr.C.Dudea, Dr.P.Pitea, Dr.E.Macavei

(Medicina Interna, Bucuresti, Bd.12/3,S.413-418; 1960)

In den folgenden Berichten sollen zwei Fälle wiedergegeben werden, bei denen offenbar die Erfassung einer Leukämie in einem sehr frühen Stadium gelang; so z.B. im ersten Fall, als noch keine Hepato- oder/und Splenomegalie bestand und neben allgemeinen catarrhalischen Erscheinungen als einziger objektiver Befund eine Leukocytose mit Linksverschiebung im weißen Blutbild festzustellen war; die Lymphknotenschwellungen waren nur unbedeutend. Wie aus dem Krankheitsverlauf ersichtlich sein wird, traten die Leukocytosen meist zusammen mit Infekten auf, so daß differentialdiagnostisch auch an eine myeloische Reaktion gedacht werden muß. Aus der Wiedergabe der Krankengeschichte geht nicht ganz eindeutig hervor, ob auch in den letzten Jahren die festgestellten Leukocytosen zusammen mit anderen Krankheits-symptomen auftraten, was zur genauen Bestimmung der Erkrankung von Bedeutung wäre. Aus diesem Grund erscheint mir die Ablehnung einer myeloischen Reaktion nicht ganz so eindeutig zu sein, wie die Verff. behaupten. Allerdings muß die weitere Möglichkeit eingeräumt werden, daß die catarrhalischen Erscheinungen vielleicht erst sekundär auftraten, da bei Leukämie die allgemeine Resistenzlage herabgesetzt und somit der Organismus sehr empfänglich für bakterielle oder virale Infektionen ist. Die erfolgreiche Beeinflussung des Krankheitsgeschehens durch eine ausgesprochen antileukämische Behandlung spricht ebenfalls zugunsten der Annahme einer echten Myelose. Aus diesem Grunde habe ich den Fall in diesen Abschnitt eingefügt, in dem auf die Leukocytosen im präleukämischen Stadium der chronischen Leukosen besonders hingewiesen werden soll.

Fall 1

Der 34-jährige Patient C.C. kam zum erstenmal in die Klinik vom 29.4. - 29.6.1956. Der Vater hatte ein bronchopulmonales Neoplasma, sonst war die F.A. leer. E.A.: seit 1946 ein Duodenalulcus, 1949 eine fibrinös-käsige Lungentuberculose und 1952 eine Tuberculose der Pleura.

Ungefähr ein Monat vor der Aufnahme in die Klinik waren die ersten allgemeinen Beschwerden aufgetreten: Kopfschmerzen-Astenie, Schwindel, Fieber bis 38°C und Schüttelfrost, nächtliches Schwitzen, Sehstörungen und psychische Veränderungen (Depressionen). Man behandelte den Patienten mit Penicillin, antigrippalen und antineuralgischen Mitteln, welche die Krankheiterscheinungen nicht beeinflussten. Im Verlauf von 2-3 Tagen besserte sich der Allgemeinzustand spontan (?), jedoch blieben die subfebrilen Temperaturen bestehen. Bei der Untersuchung zeigte sich eine Gingivitis und großfleckige Angina, die Blutbildkontrolle ergab eine Leukocytose von 50.000/cmm. Der Patient wurde daraufhin in die Klinik aufgenommen. Haut und Schleimhäute des Patienten waren blaß, man fand Zeichen einer chronischen kryptischen Tonsillitis und es bestand eine diskrete Mikropolyadenie (cervicale, axilläre und inguinale Schwellungen). Im übrigen war der Organbefund einschließlich Leber und Milz relativ normal.

Von den Laboruntersuchungen seien folgende hämatologischen Befunde genannt: Erythrocyten 4,0 Mill., Hb 75 %, Leukocyten 40.000. Im peripheren Blutbild und Mark zeigten sich vergleichsweise folgende Befunde:

	Hämogramm	Myelogramm
Myeloblasten	2 %	3 %
Promyelocyten	6 %	15%
Neutroph. Myelocyten	10%	21%
Eosin.Myelocyten	-	3 %
Metamyelocyten	5 %	21%
Stabkernige	6 %	7 %
Segmentkernige	41%	24%
Eosinophile	7 %	15%
Basophile	8 %	1 %
Lymphocyten	13%	Ø
Monocyten	1 %	Ø
Erythroblasten	1 %	3 %
Megakaryocyten	-	0,5%

"In der Interpretation des Falles besteht das Hauptproblem in der Unterscheidung zwischen einer chronischen Myelose in einer Frühphase und einer leukämoiden Reaktion. Eine Infektion oder eine Intoxikation, welche eine myeloische Reaktion gerechtfertigt hätte, bestand nicht (?? Exacerbation der früheren Tuberculose?); es zeigte sich ein sehr hoher Prozentsatz an Basophilen und Eosinophilen im peripheren Blut, ebenso ein hoher Gehalt an jungen Elementen; deshalb neigten wir zur Annahme einer chronischen Myelose im präsplenomegalischen Anfangsstadium. Ich habe gedacht, das hier vielleicht zufällig eine banale Angina vorlag. Deshalb führte man eine Behandlung mit Antibiotica durch (Penicillin 15 Mill.E., Streptomycin 15 g), mit Vitaminen und in Übereinstimmung mit der Diagnose einer Myelose zusätzlich eine Behandlung mit Myleran (2 oder 1 Tabl./Tag)."

Nach ca. zweimonatiger Behandlung waren die subfebrilen Temperaturen verschwunden, der Allgemeinzustand deutlich gebessert und die hämatologische Untersuchung zeigte Leukocytenwerte von 4.800/cmm, im Ausstrich

Basophile	8%
Eosinophile	6%
Myelocyten u. Metamyelocyten	4%
Lymphocyten	14%
Monocyten	4%

Man erkennt daraus einen deutlichen Rückgang der jungen Elemente, während die Basophilen und Eosinophilen erhöht blieben. Der Patient nahm seine gewohnte Beschäftigung wieder auf; die Behandlung wurde noch fortgesetzt mit Myleran, und er stand unter regelmäßiger Kontrolle in unserer Klinik. In der weiteren Entwicklung muß man folgende wichtigen Ereignisse festhalten:

Im November 1956, nach zweimonatiger Unterbrechung in der Myleranbehandlung, stellte sich eine acute Rhinopharyngitis ein mit geringer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, und in jener Zeit stieg die Zahl der Leukocyten erneut auf 40.000/cmm an mit ähnlicher Verteilung wie während des Klinikaufenthaltes. Nach einer neuen Behandlung mit Myleran über 5 Wochen verschwanden die klinischen Zeichen und die Leukocyten sanken auf 5-6000/cmm ab.

Im Mai 1957 trat ein neues Rezidiv auf mit 68.000 Leukocyten pro cmm. Nach einer dritten Behandlung mit Myleran fielen sie wieder auf 5.000/cmm ab. Im Herbst des gleichen Jahres kam es zu einem leichten Rezidiv mit 11.000 Leukocyten pro cmm. Unter der Behandlung mit Myleran blieb der Allgemeinzustand und der hämatologische Befund zufriedenstellend bis zur Gegenwart. Während der ganzen Entwicklungszeit trat keine Leber- oder Milzvergrößerung auf. Im peripheren Blut blieben immer 8-10% Basophile und 7-9% Eosinophile mit Myelocyten bestehen. Der Patient wird weiter beobachtet."
(Andere Berichte habe ich nicht mehr gefunden.)

Fall 2

Bei dem zweiten Fall zeigt sich die Entwicklung einer chronisch-myeloischen Leukämie noch deutlicher. Die Verff. hatten Gelegenheit, sowohl das präleukämische Stadium als auch die Manifestation der Erkrankung zu beobachten. Hier kann die Abtrennung von einer leukämoiden Reaktion noch sicherer erfolgen, wie aus dem Krankenbericht hervorgehen wird. Als Komplikationen traten häufige Blutungen auf, wie sie sonst in dem Maße nicht in den frühen Stadien einer chronischen Myelose aufzutreten pflegen. Wie auch im ersten Fall sprach der Patient gut auf die Behandlung mit Myleran an.- Es ist zu bemerken, daß auch hier, wie ebenfalls im ersten Fall, eine Vermehrung der Basophilen im peripheren Blut bestand, was gerade in den symptomarmen Intervallen nach heutiger Ansicht (vergl. HEILMEYER) charakteristisch für chronisch-myeloische Leukämien ist und oftmals das einzige Zeichen der bestehenden Erkrankung sein kann.

Krankengeschichte

"Der 22-jähr. Patient war vom 30.3. - 5.4.1957 in unserer Klinik. In der Eigenanamnese sind eine Bronchopneumonie, Rubeola, Scharlach und Keuchhusten in der Kindheit verzeichnet. Im Jahre 1951 war eine Hepatitis epidemica aufgetreten, die 1953 rezidierte. Damals wurde eine Leukocytose von 24.900/cmm festgestellt. Der Patient hatte seitdem Schmerzen im rechten Hypochondrium und häufig dyspeptische Beschwerden (Breachreiz, Inappetenz und Blähungen nach dem Essen), daneben bestand eine

Asthenie und abendliche subfebrile Temperaturen. Allmählich stellte sich eine vielfältige Symptomatologie mit Nervosität ein, die sich in zahlreichen und heftigen vegetativen Erscheinungen äußerte: extreme Asthenie, Herzklopfen, funktionelle sensorische Störungen und Tachycardie im Sinusrhythmus mit 100 Schl. pro Minute. Der Einweisung war eine leichte Gastroenteritis vorausgegangen, die die oben genannten Erscheinungen noch verstärkte und der eigentliche Anlaß zur Klinikeinweisung war.

Bei der klinischen Untersuchung war der Organbefund relativ normal außer der Sinustachycardie von 90-100 Schl./min. Leber und Milz waren in normalen Grenzen; es bestanden subfebrile Temperaturen von 37,3°C. Der hämatologische Befund war folgendermaßen: Erythrocyten 4,4 Mill./cmm, Hb 90 %, Leukocyten 8.900/cmm. Weil man im peripheren Blutbild nur selten junge Elemente fand, wiederholte man die hämatologischen Untersuchungen. Bei einer zweiten Zählung fand man 21.000 Leukocyten pro cmm; die wiederholten Untersuchungen zeigten sehr starke Schwankungen in der Zahl der Leukocyten, selbst im Verlaufe eines Tages. Vergleichsweise sei die Zusammensetzung des peripheren Blutes und des Markes angegeben:

	Hämogramm	Myelogramm
Hämohistioblasten	-	0,2%
Myeloblasten	-	1 %
Promyelocyten	1 %	11 %
Kleine Myelocyten	5 %	-
Große Myelocyten	4 %	15 %
Metamyelocyten	5 %	13 %
Stabkernige	4 %	14 %
Segmentkernige	60 %	22 %
Eosinophile	1 %	7 %
Basophile	2 %	0,3%
Lymphocyten	14 %	2 %
Monocyten	4 %	-
Erythroblasten	-	13 %
Plasmocyten	-	0,3%
Megakaryocyten	-	0,2%

In der Adrenalinprobe stiegen die Leukocyten von 11.000 auf 38.000/cmm an. Man dachte nun an das Vorliegen einer Myelose, einmal wegen der erhöhten Zahl der Leukocyten bei dem Patienten, zum anderen weil junge Elemente auftraten und die Basophilen im peripheren Blut vermehrt waren, ohne daß eine Infektion oder eine Intoxikation vorgelegen hätte, die einen solchen Befund rechtfertigte. Der Patient verweigerte aber noch weitere Untersuchungsmaßnahmen und unterbrach seinen Klinikaufenthalt. Jedoch unterzog er sich später noch fortlaufenden Kontrollen in unserer Klinik und stand zuletzt in unserer Beobachtung.

In den Jahren 1957/58 stiegen die Leukocyten unter einzelnen Schwankungen allmählich auf 30.000-40.000/cmm an; der Prozentsatz der jungen Elemente im peripheren Blut wuchs in ähnlicher Weise, und zwar von 15% zur Zeit des Klinikaufenthaltes bis auf 23-25%. In dieser Zeit besserten sich der Allgemeinzustand und auch die nervösen Beschwerden des Patienten erheblich. Im Frühjahr 1959 fand man eine Leukocytose von 50.000/cmm bei unverändertem gutem Allgemeinzustand. Im Juni 1959 traten heftige Schmerzen an zwei Backenzähnen auf. Weil eine Zahnextraktion vorgesehen war, wurde zunächst eine klinische und hämatologische Untersuchung vorgenommen. Der Patient gab an, daß er in den letzten Wochen deutliche Petechien an den Beinen bemerkt habe. Bei der ärztlichen Untersuchung wurde eine stark vergrößerte Milz festgestellt; der untere Pol reichte bis zum Nabel, das Organ war von etwas festerer Konsistenz als normalerweise, aber nicht schmerzhaft. Sonst wurden keine Organveränderungen festgestellt und auch der Allgemeinzustand war gut. Die Blutuntersuchungen vom 30.6.1959 ergaben folgendes:

Erythrocyten	3,8 Mill.	
Hb	63 %	
Leukocyten	145.000 !	
Promyelocyten	2,5 %	
kl.Myelocyten	15 %	
gr.Myelocyten	20 %	
Metamyeloc.	15 %	
Stabkernige	22 %	
Segmentkernige	17 %	
Eosin. Myeloc.	2 %	
Eosin.Granuloc.	2 %	Lymphocyten 1 %
Basophile	3 %	Erythroblasten 0,5%

Nach diesen klinischen und hämatologischen Befunden mußte man die Manifestation einer chronischen Myelose annehmen, 2 Jahre, nachdem die ersten deutlichen Veränderungen im peripheren Blut in einem frühen Stadium ohne Splenomegalie festgestellt worden waren.

Es ist zu bemerken, daß die Blutungs- und Gerinnungszeit, die Zahl und Funktionsprüfung der Thrombocyten normal waren. Dennoch trat nach der Zahnextraktion eine außerordentlich heftige und lange Blutung auf (48 Stunden), die mehrere Bluttransfusionen nötig machte.

In der folgenden Zeit wurde der Patient mit 2 oder 1 Tabl. Myleran pro Tag sowie 2 g Vit.C/Tag behandelt. Nach zweiwöchiger Behandlung waren die Leukocyten am 13.7.59 auf 50.000/cmm abgesunken, am 24.7.59 auf 38.000/cmm; nach einem Monat, am 31.7.1959 betrugen die Leukocyten noch 13.800/cmm, die prozentuale Verteilung war gleichgeblieben. Die Milz hatte sich stark zurückgebildet und war mit dem unteren Pol auch bei tiefer Inspiration kaum zu erreichen. Nach 2 1/2 Monaten waren die Leukocyten auf 10.000 und schließlich auf 5.000/cmm zurückgegangen. Auch der Allgemeinzustand war sehr gut. Der Patient steht noch in unserer Beobachtung."

Wie bereits erwähnt wurde, wollten die Verff. unter anderem darauf hinweisen, daß eine Leukocytose das erste und einzige objektive Symptom einer chronischen Myelose im präleukämischen Stadium sein kann. Diese frühe Erfassung hat für sie aber nicht allein wissenschaftliche Bedeutung. Auf Grund ihrer eigenen Beobachtungen sind sie der Ansicht, daß eine antileukämische Therapie in den Frühstadien dazu beitragen wird, das Leben der Patienten zu verlängern. Wie an anderer Stelle erwähnt wurde, entspricht dies nicht der Auffassung aller Autoren; größtenteils wird eine Behandlung mit z.B. Myleran, wie sie hier durchgeführt wurde, erst in den fortgeschrittenen Stadien angewandt, weil man sich dann ein besseres Ansprechen des Organismus' auf solche Medikamente erhofft. Die vorliegenden Fälle scheinen für eine gegenteilige Auffassung zu sprechen, jedoch sollte man nicht vergessen, daß über die weitere Entwicklung des Krankheitsbildes nichtsausgesagt werden konnte und es auch somit nicht bewiesen ist, daß bei heftigeren Exacerbationen die

antileukämischen Maßnahmen tatsächlich noch so erfolgreich waren wie in solchen Fällen, die mit anderen Medikamenten vorbehandelt wurden. Vom Standpunkt des Patienten aus mag es allerdings als relativ "günstiger" erscheinen, die subjektiv symptomarme Zeit zu verlängern, selbst wenn dann das Spätstadium unter akuterer Erscheinungen verläuft, weil der Organismus auf die Therapieversuche schlechter anspricht. Welche Art der Behandlung angewandt wird, muß wahrscheinlich dem Gutdünken des Therapeuten überlassen werden.

Zum Schluß gehen die Verff. noch ganz kurz auf die Frage nach der Ätiologie der Leukämien ein. Im Zusammenhang mit dem vorliegenden zweiten Fall messen sie hierbei dem neuralen Faktor größere Bedeutung bei, wie dies auch sowjetische Autoren (RAUSENBAH, JAROVA, HOHLOVA, 1952) auf Grund eigener Experimente behauptet haben sollen. Daß die Zahl der Leukocyten durch gewisse neurale Faktoren zu beeinflussen ist, wird heute allgemein anerkannt, aber ob sich diese Mechanismen auch bei pathologischen Prozessen abspielen, ist noch nicht endgültig geklärt.

Zur Frage der Myeloischen Reaktion im Kindesalter
von Min-Sen Li

(Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd.65, Heft 7, S.749-758; 1948)

Beiträge zur Pathogenese der myeloischen Leukämie
von Min-Sen Li

(Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd.70, S.26-32; 1951)

Diese beiden vorliegenden Berichte müssen zusammen wiedergegeben werden, da es sich hierbei um die gleiche Patientin handelt, wie aus untenstehender Krankengeschichte hervorgehen wird. Wir erkennen dabei, wie schwierig es sein kann, eine myeloische Reaktion von einer echten Myelose zu unterscheiden. Der Verf. veröffentlichte zunächst die Krankengeschichte des Kindes unter dem Gesichtspunkt, daß es sich hierbei um eine myeloische Reaktion bei einer Myatonia congenita Oppenheim mit chronischen Retentionspneumonien und wiederholten Atelektasenbildungen handelte. Die Begründung dieser Diagnose unter Ablehnung einer Leukämie war folgende:

1. Die allgemeinen klinischen Befunde erschienen dem Verf. für eine Leukämie nicht charakteristisch.
2. Leber- und Milztumor waren nicht vorhanden, ebenso fehlten Lymphdrüenschwellungen.
3. Es bestand' zunächst noch keine Anämie.
4. Haut- und Schleimhautblutungen waren nicht vorhanden.
5. Im Blutbild fehlte der Hiatus leucaemicus, Myeloblasten oder Paramyeloblasten waren nicht vorhanden.
6. Im Sternalmark waren alle Vorstufen der weißen Reihe bis zu den ganz reifen Formen vorhanden, während man sonst in einem leukämischen Mark vorwiegend Leukoblasten erwartet.

Außerdem schien dem Verf. die vorhandene Infektion eine ausreichende Ursache für eine myeloische Reaktion zu sein; es wurden folgende Erscheinungen gesehen:

1. Schwere Entzündungen der linken Lunge hinter Bronchusstenosen und ausgedehnten Atelektasenbildungen.
2. Die Myatonia congenita soll eine indirekte Wirkung auf die Atelektasenbildung gehabt haben: da die gesamte quergestreifte Muskulatur befallen wird, sind auch das Zwerchfell und die Interkostalmuskulatur beteiligt; die Folgen davon sind schlecht.

Expectoration, die zu Bronchusstenose und nachfolgender Retentionspneumonie führten; die immunbiologische Abwehr äußerte sich dann in diesem Fall in Form einer Hyperleukocytose. So jedenfalls erklärte sich der Verf. die Krankheitserscheinungen.

Bald nach seiner ersten Veröffentlichung mußte der Verf. jedoch erkennen, daß sich bei dem Kind eine chronisch-myeloische Leukämie entwickelt hatte, die im Kindesalter im Vergleich zu den akuten Leukosen bekanntlich nur sehr selten vorkommt. Der Verf. selbst ist der Ansicht, daß hierbei die Leukämie nicht direkt als eine Fortsetzung der myeloischen Reaktion angesehen werden darf, da für beide Krankheitsbilder eine unterschiedliche Genese anzunehmen ist. Vielmehr erklärt sich der Verf. das Auftreten der Leukämie folgendermaßen: Da im Verlauf der vorausgegangenen Erkrankung zunehmend toxische Abbauprodukte der Bakterien, der Blutkörperchen und zunehmende Karnifikation der Lunge auftraten, wird die Lunge gleichsam als Toxinbildungsstätte angesehen. Durch haematogene Streuung gelangen dann diese Giftstoffe in verschiedene Organe und, was in diesem Zusammenhang besonders wichtig ist, auch in das Knochenmark. Der Organismus versucht nun, durch Reaktivierung der fetalen Blutbildungsherde die fortschreitende Schädigung des Knochenmarkes zu kompensieren, was jedoch auf den unphysiologischen und unerwarteten Reiz hin nicht gelingt, so daß es zur Fehlbildung, d.h. zu einer Leukämie kommt.- Die anfangs aufgestellte Behauptung daß leukämoide Reaktion und Leukämie auf verschiedene Ursachen zurückzuführen sind, ändert der Verf. abschließend dahin um, daß vielleicht doch beide Erkrankungen auf toxische Schädigungen des Knochenmarks zurückgeführt werden müssen und zwischen ihnen nur ein gradueller Unterschied besteht. Bevor eine kritische Beurteilung des Falles gegeben wird, soll nun zunächst einmal die Krankengeschichte wiedergegeben werden.

1. Krankenbericht von 1946/47

"Elisabeth Ge., geb. am 20.7.1939; Vater in Gefangenschaft, Mutter an geschlossener Oberlappentuberkulose beiderseits erkrankt. Das Kind wurde vom 2. Lebensjahr an 9x vom Hausarzt wegen schwerer Pneumonie behandelt, wobei auch jeweils der Kreislauf schlecht gewesen sein soll. In den letzten 3 Jahren kam es fast in jedem Monat einmal zu plötzlichen morgendlichen Fieberanstiegen bis 41°C. Es fiel lytisch jeweils in 3-4 Tagen zur Norm ab. Auch bei diesen Temperaturen diagnostizierte der Arzt öfters Pneumonien leichter bis mittelschwerer Art.

Aufnahmebefund:

Das Kind ist für sein Alter etwas zu klein und hat außerdem noch ein starkes Untergewicht. Das Herz ist nach links verlagert, die Töne sind rein, die Aktion ist regelmäßig, die Frequenz etwas beschleunigt. Lunge: orales Rasseln, viel Husten; das Kind hat dabei große Mühe, etwas Sputum herauszubefördern (6-7 ccm täglich). Tuberkelbazillen wurden bei fluoreszenzmikroskopischer Bestimmung niemals nachgewiesen.

Röntgenbefunde:

25.5.46: Totale Atelektase links

14.10.46: Atelektase gelöst, deutliche Tuberkulose der Bronchial-lymphknoten

17.12.46: Mittel- und Unterfeld ist homogen verschattet, Temperatur erhöht bis 39,0°C; nach Schütteln in Hängelage hustet das Kind bis zu 5 ccm Auswurf täglich ab.

22.12.46: Wieder normale Temperatur; Atelektase teilweise gelöst.

27.12.46: Linke Lunge fleckig getrübt neben dem Herzrand; Atelektase des Unterlappens.

14.1.47: Ganze linke Lunge mit Ausnahme des seitlichen Spitzen- und Oberfeldes ziemlich dicht, teils fleckig, teils homogen verschattet.

16.1.47: Bronchographie mit Jodipin: In der linken Lunge stellen sich eine Reihe zylindrischer Bronchiektasien dar. In der Zeit vom 14.-17.1.47 wurde täglich 1 ccm Transpulmin verabreicht und das Kind in Hängelage geschüttelt; es entleerten sich bis zu 6 ccm Sputum täglich, und die Atelektase bildete sich zurück. In der gleichen Zeit Temperaturen bis zu 39,7°C (Retentionspneumonien).

Nach Lösung der Atelektase Rückgang des Fiebers.

12.2.47: Linke Lunge dicht verschattet (Atelektase von Ober- und Unterlappen mit Retentionspneumonie).

27.2.47: Fleckig-streifige Trübung von der Spitze bis zur 4. Rippe vorn; von hier nach abwärts ganze linke Lunge homogen verschattet.

5.3.47: Erneut gleichmäßige Verschattung links.

8.3.47: Spitze und seitliches Oberfeld fleckig getrübt; übrige Lunge homogen verschattet.

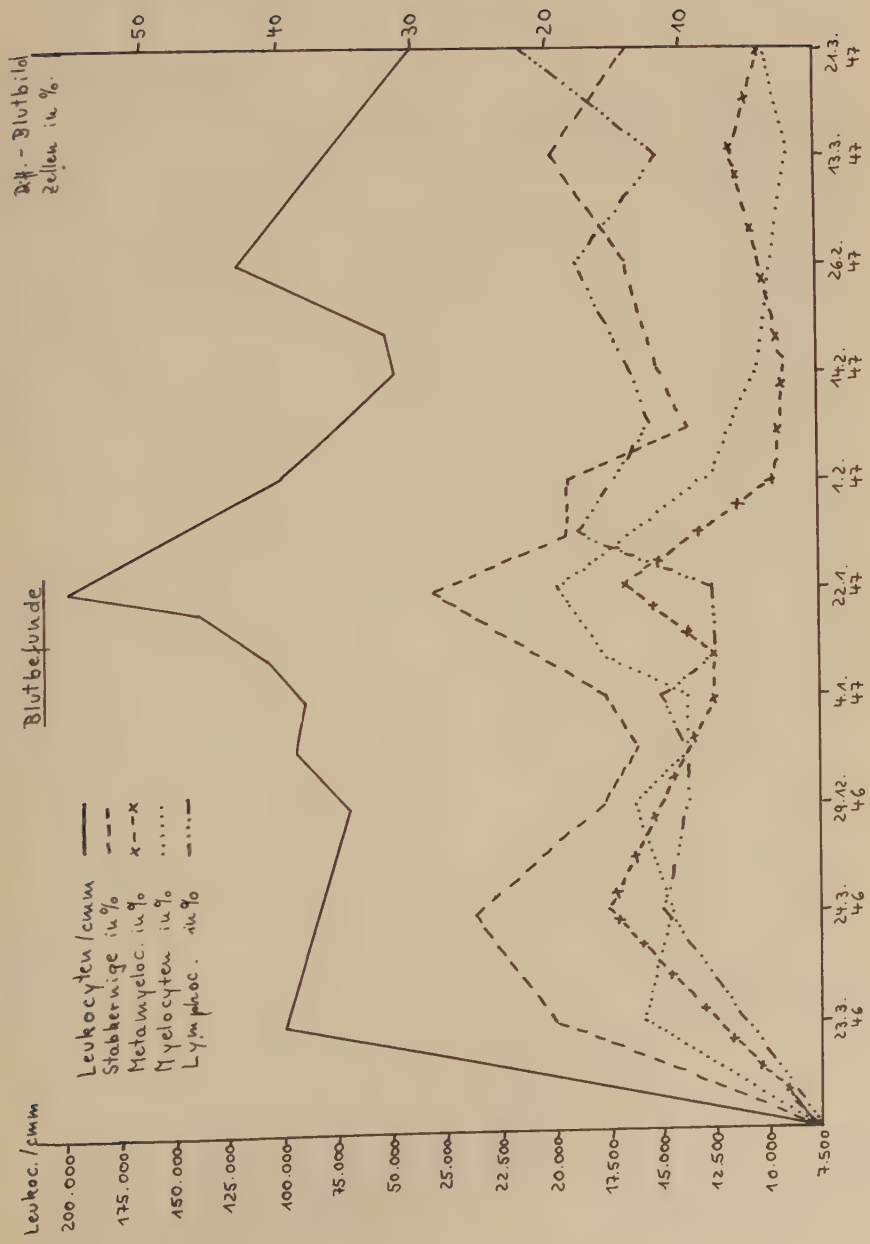
Obere Luftwege: Tonsillen mittelgroß, keine Schleimhautblutungen in der Mundhöhle.- Keine größeren Lymphknotenschwellungen tastbar. Leber reicht mit dem unteren Rand bis zum Rippenbogen. Milz nicht zu tasten.

Neurologischer Status: Normale und pathologische Reflexe alle negativ; die Pat. kann nur mit Mühe gehen, watschelnder Gang.- Sie kann kaum tief atmen, hat einen leisen, trockenen Husten. Der Turgor ist in allen Muskeln stark herabgesetzt, teilweise aufgehoben. Die Atemmuskulatur ist in gleicher Weise schlecht entwickelt, besonders die Intercostalmuskulatur; in der hauptsache abdominale Atmung. Oberschenkel- und Wadenmuskulatur völlig atonisch. Zwerchfellbewegung auf der gesunden Seite normal, links schlecht (Hochstand). Bauchmuskulatur ebenfalls stark atrophisch. Intelligenz voll erhalten. Psychisches Verhalten dem Alter entsprechend."

Auszug aus der Epikrise:

"Es handelt sich um ein 8-jähr. Mädchen, das eine Myatonia congenita Oppenheim hat. Die Atemmuskulatur ist stark mitergriffen, der Husten ist kraftlos und unergiebig. In der linken Lunge spielen sich schwere entzündliche Prozesse ab, die mit starker Schrumpfung einhergehen. Es handelt sich um Retentionspneumonien hinter Bronchusverschlüssen. Diese Lungenveränderungen müssen nach der Vorgeschichte schon seit vielen Jahren bestanden haben. Als Folge davon ist es zu einer schweren Reaktion des Blutbildes gekommen, vergl. Tabelle!"

Bei jeder Veränderung im klinischen Bild wurde auch eine Blutbildkontrolle vorgenommen. Wie bereits oben erwähnt, war der Verf. zunächst der Ansicht, daß die Hyperleukocytose mit Linksverschiebung der weißen Reihe als eine akute myeloische Reaktion anzusehen sei, obwohl allein auf Grund der Blutbilder



Hämogramme

Datum	23/12/46	12/24/46	12/29/46	12/4/46	1001	15/1/47	120/1/47	22/1/47	1/2/47	11/2/47	14/2/47	26/2/47	13/3/47	21/3/47	22/1/47
Erythrocyt. i. M.	4,5				4,6			4,7	3,8					4,3	Punktat
Hb in %	80				81			82	85					80	
Reticuloc. i. %								10						8	
Thromboc. i. Tsd.								412,0						398,0	
Neutr. Segmentk.	37	36	41	39	51	27	20	48	53	51	49	44	41	15	
Bas. Segmentk.	1	-	-	4	4	2	1	1	5	4	2	2	3	-	
Eos. Segmentk.	2	4	5	1	-	2	2	3	1	5	3	7	6	-	
Stäbchen	22	17	14	15	12	20	29	19	10	12	14	19	14	21	
Metamyeloc.	14	14	12	9	8	12	16	4	3	3	5	6	5	18	
Myelocyten	12	10	9	11	12	13	18	6	8	5	4	2	4	28	
Promyeloc.	6	4	8	7	4	8	4	1	4	3	2	3	2	13	
Myeloblasten	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	
Lymphocyten	10	13	10	12	9	12	8	15	13	14	18	12	22	4	
Monocyten	1	-	1	2	-	3	2	3	3	3	3	5	3	-	

eine Leukämie nicht auszuschließen war. Die Begründung für diese Diagnose wurde bereits am Anfang dieses Berichtes wiedergegeben.

2. Krankenbericht

"4 Monate nach der ersten Veröffentlichung änderte sich nicht nur der gesamte Blutstatus, sondern auch die klinischen Befunde. Die Leukocyten vermehrten sich sehr rasch, ihre Zahl stieg auf 4-500.000 an bis zum Höchstwert von 815.000 (2.10.49). Das Blutbild wies rundliche, einkernige Leukocyten mit 2-5 ganz zart gezeichneten ovalen Nucleolen auf, die ein schmales, himmelblaues homogenes Plasma zeigten. Infolge der vorhergehenden myeloischen Reaktion wurden diese Zellen als Myeloblasten angesehen, obwohl sie durch die Oxydase-Reaktion von Lymphoblasten nicht zu unterscheiden waren. Neben den Myeloblasten fand sich eine Reihe von Zellen mit nierenförmigem bis rundlichem Kern und rötlich-violetter bis blauem Plasma, in dem sich mehr oder weniger zarte bis grobe Körnelung zeigte (Promyelocyten und Myelocyten). Außer den unreifen weißen Blutzellen fanden sich alle Übergänge zu polymorphkernigen Leukocyten (Metamyelocyten). Auch die reifen funktionsfähigen Leukocyten, bes. die Granulocyten, fehlten bei keiner Blutuntersuchung. Dagegen war die Zahl der Lymphocyten stark reduziert, bei einigen Blutuntersuchungen wurden sie sogar vermißt. Während der starken Vermehrung der Leukocyten sank die Zahl der Erythrocyten bis auf 1,9 Mill. Der Hb-Wert betrug 45 % (22.2.49). Der Färbeindex war bald größer, bald kleiner als 1. Im Blutbild zeichneten sich die Erythrocyten durch Polychromasie, Poikilocytose und Anisocytose aus. Das Verhältnis der Normoblasten zu den roten Blutkörperchen war 2-3/100. Megalocyten und Megaloblasten wurden nie beobachtet. Die Untersuchung der Thrombocyten nach FONIO ergab eine Zahl von 250-400.000. Um das Blutbild klarer zu machen, werden drei Blutstaten eingefügt.

Blutbilder

Datum	2.1.49	2.10.49	2.2.50
Hb in %	48	46	42
Erythrocyt. in Mill.	1,97	2,26	1,39
F.I.	1.2	1.0	1.5
Normoblasten	2	3	2
Reticulocyten in ‰	150	120	110
Thrombocyten	340.000	380.000	270.000
Poikilocytose	+	++	+
Anisocytose	++	++	++
Polychromasie	+	+	+
Megalobl./Megaloc.	Ø	Ø	Ø
Leukocyten	416.000	815.000	661.000
Myeloblasten	13	16	10
Paramyeloblasten	Ø	Ø	Ø
Promyeloblasten	4	14	9
Basophile	1	2	Ø
Eosinophile	Ø	Ø	2
Myelocyten	26	20	30
Metamyelocyten	10	10	10
Stabkernige	14	15	6
Segmentkernige	30	20	29
Lymphocyten	Ø	Ø	3
Monocyten	2	3	1

Während der Veränderungen des Differentialblutbildes und der Vermehrung der Leukocyten nahm die Milz an Umfang zu. Die Konsistenz war sehr hart. Die Milz vergrößerte sich in wenigen Wochen derartig, daß sie bis zum Becken reichte. Die obere Grenze ging in eine durch chronische Pneumonie verursachte Dämpfung über, daher konnte die obere Grenze der Milz nicht festgestellt werden. Die Leber reichte infolge Volumenvergrößerung bis 2 QF unterhalb den Rippenbogen. Hier muß nochmals betont werden, daß weder Milz noch Leber während der myeloischen Reaktion zu tasten waren. Die Lymphknoten waren nicht wesentlich vergrößert. Es ließen sich bis bohngroße, nicht schmerzhafte Leisten- und Kieferlymphknoten tasten. Die Tonsillen

zeigten normale Größe. Infolge der jahrelangen rezidivierenden Pneumonien und eitrigen Bronchiektasien sowie der myeloischen Leukämie kam das Kind unter extremem Verfall mit hohem Fieber und Kreislaufinsuffizienz ad exitum.

Sektionsbefund:

Das Herz ist größer als die Faust der Leiche, wiegt 185 g und sieht gelbgrau aus; die Ventrikel sind beiderseits mit leukämischem rötlich-violetter Blut gefüllt; beide Ventrikel sind stark dilatiert. Histologisch weist der Herzmuskel einen hohen Zellreichtum (Granulocytenreihe) und myeloische Infiltration auf, wobei die starke Ausreifungstendenz der leukämischen Zellen auffällt. Das Parenchym besitzt normal große Kerne. Sonst bestehen keine pathologischen Veränderungen am Herzen selbst, an den Coronarien oder den großen Gefäßen.

Die Milz wiegt 1850 g, zum Teil ist sie mit der vorderen Bauchwand verwachsen; leukämisch-anämischer Infarkt. Im histologischen Bild zeigt die Milz hochgradige leukämische Veränderungen, es besteht eine weit fortgeschrittene Fibrose, der Follikelapparat ist nicht mehr zu erkennen; man findet hochgradige leukämische Infiltration, alle Übergänge von den Myeloblasten bis zu den reifen Leukocyten lassen sich finden, wobei die eosinophil gekörnten Zellen im Vordergrund stehen; Myeloblasten treten nur ganz vereinzelt auf.

Die Leber ist stark vergrößert, sie wiegt 2385 g und hat eine glatte Oberfläche. Auf der Schnittfläche entleert sich aus den Gefäßen massenhaft leukämisches Blut; die Lappenzeichnung ist nur undeutlich. Im histologischen Präparat erkennt man eine leukämische Infiltration. Das Kapillarsystem ist mit leukämischen Zellen sackförmig ausgefüllt, die periportalen Felder sind diffus mit Leukämiezellen durchsetzt. Die Balken der Läppchen sind sehr verschmälert. Das Protoplasma der Leberzellen ist locker, feinwabig bis feingranular. Die Gitterfasern sind in den Kapillaren abgehoben, der dadurch entstandene Raum ist mit einer geronnenen Flüssigkeit erfüllt. Die segmentierten Leukocyten und darunter besonders die eosinophilen stehen im Vordergrund; daneben sind aber auch Myelocyten zu finden. Hier ist sehr häufig eine eosinophile Tüpfelung feststellbar.

Lymphknoten und Tonsillen waren nicht wesentlich vergrößert; histologisch waren sie weitgehend myeloisch umgewandelt. Die Follikel waren gelegentlich noch als kleine, von Lymphoblasten freie Gebilde erkennbar; im wesentlichen breitete sich in dem lymphocytären Gewebe eine myeloische Wucherung aus, die den bisher beschriebenen durchaus entsprach, auch hinsichtlich der leukämischen Zellen; weiterhin waren den Megakaryocyten ähnliche Gebilde vorhanden.

Das Knochenmark zeigte eine ausgedehnte myeloische Metaplasie. Im Mark ist das Bälkchengengerüst verdünnt, das Markgewebe durchsetzt von Zellen der myeloischen Reihe; Myeloblasten sind ebenfalls nachweisbar; die Eosinophilen sind sehr reichlich; hin und wieder kann man in dieser myeloischen Wucherung große Reticulumzellen und einzelne Knochenmarksriesenzellen finden; vereinzelt waren Erythroblasten vorhanden.

Die rechte Lunge war groß, voluminös und zeigte auf dem Schnitt viel leukämisches Blut, stark beatmetes Lungengewebe, keine Verdichtung, die Lungengefäße waren unverändert. Linke Lunge: Das gesamte Bronchialsystem zeigte Erweiterungen, z.T. zylindrischer, z.T. sackförmiger Art. Das Lungengewebe war vollkommen atelektatisch und war zum großen Teil nach Art einer karnifizierten Pneumonie beschaffen. Histologisches Bild: rechts verbreiterte Interstitien, erfüllt mit leukämischen Zellen, ebenfalls in den großen Gefäßen; leukämische Infiltrationen in der Wand größerer Bronchialäste. Links häufig großflächige Bindegewebsvermehrung auf Kosten des Lungenparenchyms, reichlich Gefäße vorhanden, maximal angefüllt mit leukämischen Zellen. Die Bronchialäste, die innerhalb des neugebildeten Bindegewebes liegen, zeigen zum Teil weitgehenden Verlust ihrer Struktur, kein Epithelüberzug vorhanden. Im Gebiet der ehemaligen Mucosa breitet sich eine granulierende, mit neugebildeten Kapillaren einhergehende Entzündung aus, die zellreich ist und verschiedene leukämische Zellformen aufweist. Im ganzen läßt sich also für diese Lunge feststellen, daß der leukämische Prozeß auch an den entzündlichen Veränderungen in dieser Lunge beteiligt ist.

Die Schilddrüse zeigt kleine, nicht entfaltete Follikel. Myeloische Zellen finden sich in den kleinen Gefäßen.

Das Thymusparenchym ist stark reduziert; größere Gefäße sind

mit leukämischem Blut erfüllt.

Die quergestreifte Muskulatur ist zum Teil geschwunden, der noch erhaltene Teil weist Zeichen eines langsamen Schwundes auf. Die noch vorhandenen Muskelfasern zeigen Formabweichungen leichter Degeneration.

Das Nervensystem zeigt peripher und zentral nur geringfügige Veränderungen."

Wie bereits eingangs erwähnt wurde, hat der Verf. den geschilderten Krankheitsverlauf als eine Leukämie neben oder im Anschluß an eine myeloische Reaktion angesehen. Die Gründe, welche er hierfür angibt, mögen auf den ersten Blick sehr einleuchtend erscheinen (vergl. Einleitung zu dieser Krankengeschichte). Jedoch bin ich der Ansicht, daß man dieses Krankheitsgeschehen auch anders beurteilen kann. Bei genauer Betrachtung der beiden Krankenberichte stellt sich die Frage, ob es sich bei dem Mädchen nicht doch von Anfang an um eine chronisch-myeloische Leukämie handelte. Wenn auch während der ersten Untersuchungen noch keine ausgeprägte Leukocytose bestand, so ist doch die Linksverschiebung im weißen Blutbild von Anfang an sehr deutlich gewesen, und eine langsame Zunahme der Leukocyten bis zur ausgeprägten Hyperleukocytose konnte beobachtet werden. Dies mag zunächst nicht sehr verwunderlich sein, wenn man bedenkt, daß die Patientin von schwersten Bronchopneumonien heimgesucht war und im allgemeinen bei fast jeder verhältnismäßig banalen Infektion schon eine deutliche Leukocytose auftreten kann. Dabei taucht dann eine zweite Frage auf: von welchem Zeitpunkt an ist die Leukämie nicht mehr als Folge des toxischen Einflusses der Pneumonien auf das Knochenmark zu betrachten, sondern vielmehr als Ursache für die immer schlechter werdende Abwehrlage des kindlichen Organismus aufzufassen, der dadurch der schweren Infektion nicht mehr Herr wurde, so daß in immer kürzeren Abständen die Retentionspneumonien auftreten konnten? Ich bin der Ansicht, daß hierin ein circulus vitiosus zu sehen ist, indem einmal die körpereigenen Abwehrkräfte zur Ausheilung der Pneumonien nicht ausreichen konnten, wodurch dann andererseits der toxische

Einfluß auf den Organismus fortbestand und die Leukämie in ihrer Entwicklung sicher begünstigt wurde. Als ursächlich auslösenden Faktor für die Leukämie möchte ich die fortschreitende Intoxikation allerdings nicht ansehen, wie dies der Verf. offensichtlich getan hat. Wie ja bereits im allgemeinen Teil dieser Arbeit berichtet wird, ist die Ätiologie der Leukosen noch nicht geklärt, und nach neueren Forschungen scheint ein Virus als pathogenes Agens in Frage zu kommen. Jedoch wird man im vorliegenden Fall unbedingt eine negative Beeinflussung des leukämischen Prozesses durch die allgemeine Intoxikation annehmen können, wie dies ebenfalls von verschiedenen anderen Noxen bekannt ist.

Um noch einmal auf die Frage von myeloischer Reaktion und Leukämie in diesem Fall einzugehen, will ich etwas näher die Punkte beleuchten, die den Verf. eine Leukämie ausschließen ließen:

Das Fehlen eines Leber- oder Milztumors ist in den Anfangsstadien einer chronischen Myelose durchaus keine so große Seltenheit, wie auch aus anderen hier erwähnten Krankengeschichten hervorgeht. Lymphknotenschwellungen sind in fast allen Fällen vorhanden, jedoch können auch diese ausnahmsweise einmal fehlen.

Eine Anämie tritt meist erst dann auf, wenn im Knochenmark durch die leukocytaire Hyperplasie die Erythropoese sekundär gestört wird; nur bei den akuten Leukosen ist fast immer von Anfang an eine Anämie vorhanden. In diesem Zusammenhang muß bemerkt werden, daß der Verf. in seiner Abgrenzung von leukämischer Reaktion zur Leukämie offensichtlich nur an eine akute Leukämie dachte und die chronischen Formen dabei außer acht ließ. Die akuten Leukosen rangieren zwar im Kindesalter weit vor den chronischen Formen, die nur selten beobachtet werden können, jedoch sind auch bei Kindern nie letztere auszuschließen, und die weitere Beobachtung hat ja auch in diesem Fall das Auftreten einer chronischen Form gezeigt.

In gleicher Weise ist zu beurteilen, daß der Verf. das Fehlen des Hiatus leucaemicus als wichtiges Kriterium gegen eine Leukämie heranzieht. Wie wir wissen, stellt der Hiatus nur ein Zeichen für eine akute Leukämie dar, während die chronische Form gerade durch das Vorhandensein aller Vorstufen der

Granulocyten ausgezeichnet ist, was für diese Patientin ebenfalls zutrifft. Die später aufgetretene Hyperleukocytose kommt allerdings in dieser ausgeprägten Form sowohl bei leukämischen Reaktionen als auch bei echten Leukosen vor.

Auf Grund dieser Feststellungen und im Vergleich mit anderen in der Literatur beschriebenen Fällen neige ich eher dazu, diesen Fall von Anfang an als eine echte Leukämie anzusehen. Gerade deshalb, weil später die Diagnose einer chronischen Myelose gestellt wurde, ist es unwahrscheinlich, daß sich innerhalb von 4 Monaten die Krankheit entwickelt haben soll. Eine deutliche Unterbrechung des Krankheitsgeschehens scheint mir nicht bewiesen zu sein, zumal die Leukocyten immer stark vermehrt waren und die unreifen Formen nie ganz aus dem Blutbild verschwanden. Die üblichen klinischen Symptome wie Lymphknotenschwellungen, Leber- und Milztumor kamen allerdings verhältnismäßig spät zur Entwicklung, jedoch sind die angegebenen Organbefunde in der ersten Phase des Krankheitsverlaufes schon nicht mehr als normal anzusehen (vergl. 1. Krankenbericht).- Auf Grund der oben aufgestellten Behauptungen sehe ich es als gerechtfertigt an, den vorliegenden Fall in diese Arbeit einzufügen, da es hier um eine Früherfassung des präleukämischen Stadiums geht, welches durch eine unklare Symptomatologie meist erst retrospektiv nach der Manifestation der echten Leukämie erkannt wird.

Chronic Leukemia

The Early Phase of Chronic Leukemia, the Results of Treatment and the Effects of Complicating Infections; a Study of Eighty-Six Adults.

By Maxwell M. Wintrobe, L. Lee Hasenbush, M.D. Baltimore.

From the Department of Medicine, Johns Hopkins University, and the Medical Clinic, Johns Hopkins Hospital.

(Archives of Internal Medicine, Vol 64, N^o3, Sept. 1939; P. 701-718)

In ihrer Einleitung betonen die Verff., daß nur sehr wenige Berichte in der Literatur verzeichnet sind, in denen über die frühen Phasen der Leukämie berichtet wird; deshalb halten sie es für wertvoll, auf einige Beobachtungen dieser Art hinzuweisen und berichten über die von ihnen untersuchten Fälle. Die Behauptung einiger Autoren, daß intercurrente Infekte im Verlaufe einer Leukämie eine Remission des Blutbildes verursachen könnten, lehnen die Verff. auf Grund ihrer eigenen Beobachtungen ab. Schließlich wird noch ein Vergleich angestellt zwischen den Ergebnissen bei Strahlen- und Arsenbehandlung bei chronisch-myeloischer und chronisch-lymphat. Leukämie.

Die weiteren Erörterungen und Berichte sollen nun wörtlich wiedergegeben werden:

"Alle Fälle von chronischer Leukämie bei Erwachsenen, die an diesem Hospital zwischen Januar 1926 und August 1938 einschl. untersucht wurden, sind in diesen Bericht eingeschlossen. 2/3 dieser Patienten wurde persönlich von M.M. Wintrobe beobachtet. Viele von ihnen wurden kontinuierlich im Hospital oder in Abständen während ihrer Erkrankung untersucht und durch Korrespondenz mit den Patienten, den Angehörigen, Freunden oder Hausärzten wurde der genaue Verlauf bei den anderen Patienten festgehalten. Die Diagnose "Leukämie" wurde in jedem Fall genau überprüft, und nur solche Fälle sind angeführt, die allgemein anerkannte diagnostische Kriterien aufweisen. Die Untersuchungen umfassen 39 Fälle myeloischer und 47 Fälle lymphatischer Leukämie. 15 Patienten leben noch, 7 der 39 Patienten mit myeloischer Leukämie und 8 der 47 mit lymphatischer Leukämie waren Neger."

Early Phases of Chronic Leukemia

"Wegen des tückischen Charakters dieser Krankheit wird sie gewöhnlich erst dann zum erstenmal erkannt, nachdem sich ausgedehnte anatomische und physiologische Veränderungen entwickelt haben. Wie bereits erwähnt, hatten wir Gelegenheit, eine Anzahl von Patienten von einer Zeit an zu beobachten, in der die Symptome und Befunde ebenso wie die Blutveränderungen sehr gering oder überhaupt nicht vorhanden waren bis der Tod eintrat und die Diagnose bestätigte, oder aber zumindest bis das klinische Bild so charakteristisch wurde, daß wenig Zweifel über die Richtigkeit der Diagnose bestand.

Chronisch-myeloische Leukämie

In drei Fällen, die später das typische klinische Bild einer chronisch-myeloischen Leukämie zeigten, fand man eine unerklärte Leukocytose im Verlauf von Routineuntersuchungen a) nach Gravidität, b) wegen Sterilität und c) bei "Gallenblasenbeschwerden".

Fall 1

Befund bei einer 28-jähr. Patientin, M.J.: Milz 2 cm unterhalb des Rippenbogens, Leber gerade palpabel und geringe Lymphknotenvergrößerung in den Axillen und Leistenbeugen. Es besteht jedoch keine Anämie, die Leukocyten betragen 28.000, davon sind 6% myelocyten und 82% myeloische Leukocyten; Thrombocyten 1.200.000. Eine geringe Anämie entwickelte sich 4 Monate nach der Entdeckung der Leukocytose. 6 Monate später betrugen die Leukocyten 116.800 (1% Myeloblasten, 24% Myelocyten). Erst 22 Monate nach der Entdeckung der Leukocytose hielt man eine Behandlung für ratsam. Die Leukocyten betrugen zu dieser Zeit 377.000, die Erythrocyten 2,59 Mill., die Patientin hatte keinerlei Beschwerden. Diese Pat. fühlt sich subjektiv immer noch gut, verrichtet ihre Hausarbeit, 3 Jahre nach der Entdeckung der Leukämie.

Fall 2

Der 29-jähr. Patient zeigte bei der ersten Untersuchung einen Leukocyten Spiegel von 77.000 (5% Myeloblasten, 25% Myelocyten); es bestand eine leichte Anämie (Hb 14,7 g%,

Erythrocyten 4,2 Mill.); aber die äußere Untersuchung zeigte nichts Besonderes außer einigen kleinen Lymphknoten im Nacken. Dies war 2 1/2 Jahre, bevor er einen Arzt aufsuchte, da er sich zunehmend schwach und müde fühlte. Zu dieser Zeit betrugen die Leukocyten 337.000, Erythrocyten 2,86 Mill./cmm. Der Patient erhielt kürzlich Röntgenbestrahlungen und ist noch ohne Unterbrechung voll in seinem Beruf tätig, 4 Jahre nach der Entdeckung der Krankheit.

Fall 3

Bei der 28-jähr. Patientin wurde der Verdacht auf eine Erkrankung der Gallenblase geäußert; man fand eine Anämie (Hb 8,7 g%, hypochrome Anämie vielleicht durch andere Ursache) und eine unerklärte Leukocytose mit 26.000 Zellen; 85% davon waren Segmentkernige, 4% jugendliche Formen. Die äußere Untersuchung ergab zu dieser Zeit noch keine Veränderungen, und erst 3 Jahre und 9 Monate danach war die Milz palpabel. 4 Jahre und 2 Monate später, nach der Entbindung von einem gesunden Kind, betrugen die Leukocyten 95.800; Milz, Leber und einige Lymphknoten waren palpabel. Die Erythrocyten betrugen 2,86 Mill., aber diese Anämie könnte hauptsächlich auf den außerordentlichen Blutverlust unter der Geburt zurückgeführt werden. Das Fortschreiten der Leukämie war in diesem Fall ungewöhnlich langsam. Die Pat. wurde kürzlich wegen eines inkompletten Abortes ins Johns Hopkins Hospital geschickt. Bei der letzten Untersuchung 5 Jahre 4 Monate nach der Entdeckung der unerklärten Leukocytose, waren Leber, Milz und Lymphknoten nur noch wenig vergrößert, die Erythrocyten betrugen 3,09 Mill., Leukocyten 92.900. Die Patientin wurde nicht auf Leukämie behandelt und verrichtete ihre Hausarbeit außer zur Zeit der oben erwähnten Entbindung und des Abortes.

Fall 4

Der 62-jähr. Patient H.R. klagte über abdominale Beschwerden. Es bestand anfangs keine Anämie, aber eine Leukocytose von 20.000 Zellen. Erst ein Jahr später waren Milz und Leber palpabel, die Leukocyten betrugen 80.000 mit

5% Myeloblasten und 25% Myelocyten, außerdem bestand eine leichte Anämie (Erythrocyten 4,1 Mill, Hb 13 g%).

Fall 5

Die 34-jähr. Patientin C.M. kam zur Beobachtung wegen Uterusmyomen, wobei man eine gering vergrößerte Milz und eine kaum nennenswerte Leukocytose (11.000, 76% polymorphkernige Neutrophile) feststellte. Erst 3 Jahre danach war die Milz stark vergrößert. Die Leukocyten waren nun auf 40.000 angestiegen (1,5% Myeloblasten, 18% Myelocyten, 91% insgesamt myeloische Leukocyten, keine Anämie).

In diesen 5 Fällen, bei denen eine chronisch-myeloische Leukämie in einem sehr frühen Stadium entdeckt wurde, ist es bemerkenswert, daß eine unerklärte Leukocytose (11.000-77.000) das erste Zeichen der Erkrankung war. In zwei Fällen brachte die ärztliche Untersuchung keine Abnormitäten. Ein anderer Patient, dessen Leukocyten Spiegel 77.000 betrug, hatte eine leichte Anämie, und nur einige Drüsen waren bei sehr genauer Untersuchung in den Unterkieferwinkeln zu tasten. Dies war der einzige unter den 5 Fällen, bei dem eine Anämie zusätzlich zu dem leukämischen Prozeß gefunden wurde. In den Fällen, in denen die Leukocytenzahl niedrig war, fehlten Myelocyten, die bei voll entwickeltem Krankheitsbild so charakteristisch im Blutbild sind, oder aber es waren nur wenige vorhanden, und die Leukocytose war hauptsächlich durch Zunahme der Segmentkernigen verursacht.

Es ist schwer zu schätzen, wieviel Zeit verstrichen wäre, bis die Patienten ärztliche Hilfe wegen echter Leukämie-Symptome aufgesucht hätten. Einen dieser Patienten verlor man nach der ersten Untersuchung mit einer Leukocytose von 77.000 Zellen aus den Augen; er kam von selbst 2 1/2 Jahre später zurück, da er sich schwach fühlte. Es erscheint gerechtfertigt, eine Zeitspanne von 2-5 oder mehr Jahren zwischen dem eigentlichen Beginn der chronisch-myeloischen Leukämie und dem Auftreten der Symptome anzunehmen, die die Patienten gewöhnlich in ärztliche Behandlung schicken.

Chronisch-lymphatische Leukämie

Daten betreffs der frühen Phase der chronisch-lymphatischen Leukämie waren in 16 Fällen vorhanden. Die Erkrankung wurde zum erstenmal bei drei Patienten gefunden, als sie sich wegen Beschwerden infolge Prostatahypertrophie vorstellten.

Fall 1

52-jähr. Patient H.V.. Das einzige Symptom, das eine Leukämie vermuten ließ, war eine Vergrößerung der Tonsillen und einiger Lymphknoten in den Axillen. Weder Leber noch Milz waren vergrößert; es bestand keine Anämie, die Leukocyten betrugen 8.500/cmm. Nach der Prostataktomie entwickelte sich langsam eine Drüsenvergrößerung, und nach 1 1/2 Jahren betrugen die Leukocyten 29.000/cmm mit 83% Lymphocyten. Nach weiteren 2,5 Jahren wurde die Leber palpabel, und drei Jahre, nachdem die Drüsenvergrößerung zum erstenmal entdeckt worden war, glich das klinische Bild einer lymphatischen Leukämie (starke Vergrößerung der Lymphknoten und der Tonsillen; Leukocyten 204.000/cmm, Erythrocyten 3,14 Mill./cmm und Hämoglobin 10,1 g%). Kurz darauf wurde eine Behandlung eingeleitet, aber der Patient starb drei Monate später an einer Bronchopneumonie.

Fall 2

67-jähr. Patient W.A.G.. Dieser Fall unterscheidet sich vom vorhergehenden darin, daß die ersten Zeichen einer lymphatischen Leukämie eine Leukocytose (32.500 Zellen/cmm mit 97% Lymphocyten) und eine mäßige Anämie waren (Erythrocyten 3,6 M/cmm, Hb 10,1 g%), die Drüsenschwellungen traten demgegenüber zurück. Der Patient starb 4 1/2 Jahre später an einer Pneumonie.

Fall 3

72-jähr. Patient F.S.. Eine geringe Drüsenschwellung, Splenomegalie und mäßige Leukocytose (37 300 Leukocyten/cmm mit 88 % Lymphocyten) ohne Anämie waren die ersten Befunde.

Fall 4

63-jähr. Patient A.E.S.. Eine Routineuntersuchung wegen Zuckerbefundes im Harn ergab cervicale und inguinale

Drüzenschwellungen, eine Leukocytose von 34.000 mit 86% Lymphocyten und keine Anämie. Der Patient starb 5 Jahre später.

Fall 5

61-jähr. Patientin E.S. Durch ein psychoneurotisches Leiden kam die Pat. zur Beobachtung. Vergrößerung der Tonsillen, tastbare Leber und Milz, Leukocytose von 61.400 mit 82% Lymphocyten ohne Anämie waren die wesentlichen Befunde.

Fall 6

Der 73-jähr. Patient R.P.E. kam wegen "Verdauungsstörungen"; es bestand eine geringe Vergrößerung der Drüsen, der Milz und der Leber, die Leukocyten betrugen 16.800 mit 60% Lymphocyten, keine Anämie. Der Pat. starb 2 Jahre später an einer Bronchopneumonie.

Im Gegensatz zu den Fällen mit myeloischer Leukämie war der Befund einer unerklärten Leukocytose das erste Zeichen der Erkrankung nur in 1/3 der Fälle im Frühstadium der lymphatischen Leukämie. In einem anderen Drittel bemerkte man zuerst Drüzenschwellungen. 4 Patienten beobachteten diese selbst; sie wurden mehr zufällig untersucht, der Leukocytenspiegel war in 3 Fällen relativ niedrig (19.900, 20.000, 32.600 bzw. 73-90% Lymphocyten). In nur einem Fall war die Splenomegalie das erste auffallende Zeichen. Die Milz war so groß und die Blutbefunde so normal (Leukocyten 9.000, 29% Lymphocyten), daß eine Splenektomie durchgeführt wurde, da man an ein Banti-Syndrom glaubte. Anschließend stiegen die Leukocyten, und als der Patient zum erstenmal 2 Jahre danach von uns gesehen wurde, betrugen die Leukocyten 121.000, davon waren 76% Lymphocyten; man fand eine geringe Drüzenschwellung und deutliche Vergrößerung der Leber. Es bestand keine Anämie.

Es ist bemerkenswert, daß eine Lymphocytose in einer Anzahl von Fällen bestand, sogar als der Leukocytenspiegel relativ niedrig war. So in 2 Fällen, bei denen die Leukocyten 13.000 bzw. 16.800 betrugen mit 60% Lymphocyten; in 2 Fällen

mit 28.000 bzw. 29.000 Leukocyten waren 74 bzw. 83% Lymphocyten, in 3 Fällen mit 32.600, 34.000 und 37.000 Leukocyten waren 90, 86 und 88% Lymphocyten vorhanden. Der frühe Anstieg im Prozentsatz der Lymphocyten wurde zuerst von ORTNER bemerkt, und seine diagnostische Bedeutung wurde von PINKUS bestätigt, unter dessen Namen dieses Zeichen manchmal bekannt ist.

Während bei den Fällen mit myeloischer Leukämie in den ganz frühen Stadien eine Anämie gefunden wurde, bestand nur in einigen Fällen mit lymphatischer Leukämie eine leichte Anämie in den offenbar noch als früh zu betrachtenden Stadien der Erkrankung.

Der Zwischenraum zwischen dem Auftreten der Zeichen, die den Verdacht auf eine vorliegende lymphatische Leukämie aufkommen ließen, und der Entwicklung der eigentlichen Krankheitssymptome, wie sie hier wiedergegeben werden, betrug 1,5 - 2,5 Jahre. Das frühere Erkennen der lymphatischen Leukämie im Vergleich zu der myeloischen Leukämie in unseren Untersuchungen wird erklärt durch die größere Häufigkeit, mit der bemerkenswerte Drüenschwellungen in den Fällen mit lymphatischer Leukämie auftraten."

Im Anschluß an diese Wiedergabe der von ihnen beobachteten Fälle geben die Verff. noch einen Bericht über die therapeutischen Ergebnisse, Überlebensdauer und den Einfluß von Infektionen auf das Krankheitsgeschehen, wie sie es bei ihren Patienten beobachten konnten. Diese allgemeinen Erörterungen wurden zusammen mit den beigegeführten Tabellen im allgemeinen Teil dieser Arbeit wiedergegeben.

Klinische Manifestation der Leukämie

Barry Firkin, M.B.B.S., and Carl V. Moore, M.D.

(The American Journal of Medicine 28, 764-776; 1960)

Die Verff. weisen auf Veröffentlichungen anderer Autoren hin, die bereits erkannten, daß in vielen Fällen einer Leukämie andere Erkrankungen des hämopoetischen Systems vorausgehen können; dies sind z.B.: Refraktäre Anämie, Neutropenie, Thrombopenie (Block u. Mit. 1953), in seltenen Fällen auch Coombs-negative hämolytische Anämie (Meacham u. Weisberger, 1954) oder megakoblastische Anämie (Collins, Mc I Rose, 1948). Mikroskopisch soll dabei häufig eine Hyperplasie der erythrogenen Elemente mit Hypo- oder Hyperplasie der Granulocytenreihe zu erkennen sein, selbst wenn klinisch noch keine Leukämie in Erscheinung tritt (Block u. a.). Blutchemische Veränderungen wie erhöhtes Serum-Bilirubin und vermehrte faecale Urobilinogen-Ausscheidung können dabei vorliegen. Die lymphatischen Organe sind in dieser Frühphase im allgemeinen noch nicht vergrößert. Das präleukämische Stadium sei von verschiedener Dauer, ebenso wie die symptomarme Zeit der echten Leukämie; der Umschwung ist dabei meist aus dem peripheren Blutbild zu erkennen, häufig dann auch mit Schwellungen der Lymphknoten, Milz und der Leber. Es wurden Fälle beobachtet, bei denen das Knochenmark vor der klinischen Manifestation der Leukämie extrem zellarm, fast aplastisch erschien (Mohler/Leavell).

Die Verff. stellen folgende Frage: "Haben diese Patienten Leukämie in einer Form unerkennbar mit derzeitlichen diagnostischen Methoden von Beginn ihrer Krankheit, oder prädisponiert die präexistente hämatologische Abweichung sie zur folgenden Entwicklung einer Leukämie?" Diese Frage konnten die Verff. nicht beantworten. Sie weisen darauf hin, daß Fälle von Leukämie nach provozierter Knochenmarksaplasie beschrieben wurden (Scott, 1957) oder auch im Endstadium einer Polycythämie (vergl. diese Arbeit). Ebenso soll die Leukämierate bei Familien mit hereditärer hypoplastischer Anämie (Fanconi's Syndrom) höher liegen als bei anderen Familien (Garriga, Crosby, 1959). Doch alle diese Beobachtungen können nichts Endgültiges über die eingangs gestellte Frage aussagen.

Die Verff. bringen im Anschluß daran einen Fall, bei dem eine akute myeloische Leukämie einer sogenannten refraktären Anämie folgte, um damit zu zeigen, daß bei genauer Beobachtung das präleukämische Stadium erfaßt werden kann, was für die weitere Behandlung wichtig ist.

Krankengeschichte

Bei R.C., einem jüdischen Kaufmann von 69 Jahren, fand man im Jahre 1945 eine mäßige makrocytäre Anämie, als er in das Barnes Hospital zur Behandlung eines Erysipels geschickt worden war; der Arzt schrieb die Anämie einer Infektion zu. Das rote Blutbild zeigte folgende Werte: Erythrocyten 3,13 Mill./cmm, Hb 12,2 g%, der Gehalt an weißen Blutkörperchen war normal. Der Patient war beschwerdefrei bis Mai 1951, als er Blässe und zunehmende Müdigkeit bemerkte. Die äußere Untersuchung blieb zu dieser Zeit ohne Befund. Das rote Blutbild sah folgendermaßen aus: Erythrocyten 2,58 Mill., Hb 10,9 g%, Reticulocyten 18%, Leukoocyten 7.650; Differentialblutbild und Ausstrich waren normal. Das Aspirationsmaterial vom Sternum enthielt viele Klumpen zellulärer Bestandteile; die erythrocytären Elemente waren hyperplastisch mit einer Zunahme der polychromatophilen Normoblasten; granulocytäre und megakaryocytäre Zellen erschienen normal. Leberfunktionsproben, Rest-N im Serum, proteingebundenes Jod und Grundumsatzbestimmungen waren normal. Auf Verordnung von Folsäure, Folinäure und Vitamin B₁₂ folgte keine Besserung. Im August 1951 waren das periphere Blutbild und die Cytologie des Knochenmarks im wesentlichen unverändert. Der Coombs-Test war negativ. Das Serum-Eisen betrug bei zweimaliger Messung 368 bzw. 354 Gamma% mit kompletter Sättigung des eisenbindenden Proteins. Die faecale Urobilinogenausscheidung betrug 410 mg/die mit einem hämolytischen Index von 61. Die Lebensdauer der übertragenen Erythrocyten betrug 80-90 Tage (nach ASHBY). Nur 27% einer danach verabreichten Dosis von radioaktivem Eisen wurden zur Hämoglobinbildung benutzt und erschienen in den zirkulierenden Erythrocyten. Deshalb erklärte man sich die Anämie als Folge einer verminderten Erythropoese mit einer leichten hämolytischen Komponente. Man stellte die Diagnose einer refraktären Anämie oder eines Knochenmarkschadens.

Während der nächsten 4 Jahre fühlte der Patient sich relativ wohl außer einer Schwäche, als sein Hb-Spiegel unter 8 g% absank; nach Transfusionen fühlte er sich besser und war wieder in seinem Beruf tätig. Insgesamt wurden 55 Bluttransfusionen innerhalb dieser 4 Jahre gegeben. Es bestand keine auffallende Veränderung in Zahl oder Zusammensetzung der Leukozyten, der Reticulo- und Thrombocyten. Bei ärztlichen Untersuchungen fand sich nichts Auffälliges außer einer bräunlichen Hautverfärbung. Mit Ausnahme von kurzen Perioden, in denen der Patient zum Urlaub die Stadt verließ, wurde er im Abstand von 1-3 Wochen gesehen.

Anfang 1955 wurde der Patient schwächer, appetitlos und bekam Fieber. Man beobachtete im peripheren Blut eine Zunahme an Monocyten zusammen mit einigen Myelocyten; kurz danach traten Myeloblasten auf, und der Gehalt an weißen Zellen stieg auf 18.000/cmm an. Zum erstenmal war die Milz 5 cm unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Zahlreiche unreife Granulocyten und Blasten (blast forms) wurden im aspirierten Sternalmark gefunden, und die erythrogenen Elemente waren nun vermindert. Von dieser Zeit bis zum Tode des Patienten am 27.4.56 war der Krankheitsverlauf der einer akuten myeloischen Leukämie. Milz und Leber wurden so groß, daß man sie ca. 18 bzw. 11 cm unterhalb des Rippenbogens tasten konnte. Der Patient hatte eine Pneumonie, mehrere Schmerzanfälle im linken oberen Quadranten, die auf Milzinfarkte zurückgeführt wurden; außerdem kam es zur Ausbildung eines schmerzhaften perirectalen Abszesses. Der Leukocytenspiegel lag häufig über 100.000/cmm und betrug am 10.4.56 334.500; an diesem Tag war die prozentuale Verteilung der Leukocyten folgendermaßen:

Myeloblasten	70 %
Promyelocyten	6 %
Myelocyten	3 %
Metamyelocyten	2 %
Lymphocyten	1 %
Monocyten	8 %

Die Thrombocyten sanken auf niedere Werte ab, Reticulocyten wurden nur selten gefunden. Die Behandlung mit 6-Mercaptopurin, Prednison, Myleran und Antibiotica brachte keine Besserung.

Während der letzten Lebenswochen trat eine Herzinsuffizienz mit linksseitigem Pleuraerguß auf. Wenigstens 2x/Woche mußten Transfusionen vorgenommen werden, um den Hb-Spiegel über 7 g% zu halten.

Bei der Autopsie fand man eine schwere Bronchopneumonie in beiden Lungen und multiple organisierte Lungenthromben auf beiden Seiten; diese Veränderungen wurden als unmittelbare Todesursache angesehen. Die Milz wog 1250 g, die Leber 3650 g. Leukämische Infiltrate wurden gefunden in Milz, Lymphknoten, Leber, linkem Nierenbecken und im kleinen Becken. Man erkannte eine Hämosiderose der Leber, Nieren, Nebennieren, Prostata, Lymphknoten, des Knochenmarks und des Pankreas. Das Knochenmark war hyperplastisch und bestand aus ziemlich soliden Massen von Myeloblasten, gemäß der Diagnose einer akuten Leukämie.

"Der verhältnismäßig schnelle Wechsel in der hämatologischen und klinischen Manifestation in eine akute Leukämie ist ein Charakteristikum der Kette von Ereignissen, wie sie von Block u. Mit (1953) beschrieben wurde, aber die lange Periode der präleukämischen refraktären Anämie (4 oder möglicherweise sogar 10 Jahre) ist länger als gewöhnlich. Man kann nur schwer glauben, daß die Krankheit eine echte unerkannte Leukämie während dieser ganzen Zeit war."- Die Verff. betonen nachdrücklich, daß durch eine besonders aufmerksame Beobachtung das präleukämische Stadium selbst bei akuten Leukämien relativ früh erkannt werden kann. Im Gegensatz zu den chronischen Verlaufsformen der Leukämie beginnt die Krankheit jedoch meist plötzlich, und klinische Symptome treten im allgemeinen zusammen mit den ersten charakteristischen Blutbildveränderungen auf.

Observations on a Case of Splenomegalie with Hyperleucocytosis.
Necropsy Findings Show the Presence of Myelogenous Leukemia.

Analyses of the Cases in Literature

by M.E.Alexander, M.D., Waterbury, Conn.

(The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Vol.IX,
N^o12; 1924)

Krankengeschichte

A.C., 50 J., in Schweden geboren, Schuster von Beruf, kam am 4.8.1919 in das Waterbury Hospital. Die Familienanamnese enthielt keine Besonderheiten, die Eigenanamnese war bis auf die Splenektomie (vergl. unten) leer. Der Patient gab an, bis ca. 7 Jahre vor der jetzigen Einweisung immer gesund gewesen zu sein. Zu jener Zeit bemerkte er, dass er leicht ermüdete, bei geringer Anstrengung Atembeschwerden bekam und zunehmend anämisch wurde. Er bemerkte auch ein Druckgefühl und Unbehagen im linken oberen Abdomen und bald danach stellte er in diesem Bereich eine abnorme Schwellung fest. Es traten zunehmende Beschwerden auf, zeitweise sogar akute Schmerzen, die aber im Liegen meist völlig verschwanden. Der Patient wurde von verschiedenen Ärzten untersucht, die eine vergrößerte Milz feststellten und zur Operation rieten. Als die Anämie des Pat. weiterhin zunahm und die Beschwerden verstärkt wurden, stimmte er schließlich einer Operation zu; die Milz wurde am 26.12.1914 entfernt, ca. 2 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome.

Der Patient blieb 9 Wochen im Hospital. Als er entlassen wurde, war sein Zustand relativ gut; nach 3-monatiger Pause nahm er seinen Beruf als Schuster wieder auf und war angeblich bei bester Gesundheit. Der Pat. aß und schlief gut, hatte aber zeitweise Schwindelanfälle. Er konnte 8-9 Stunden am Tag arbeiten, andere Beschäftigungen sollen ihn aber schnell ermüdet haben.

Ca. 5 Monate vor der jetzigen Klinikeinweisung fühlte der Patient sich schlechter; er ermüdete schnell und bekam bei geringer Anstrengung Atembeschwerden. Seine Blässe nahm zu, ebenso wie alle Beschwerden wieder auftraten, die er auch vor der Splenektomie geäußert hatte, natürlich mit Ausnahme der Beschwerden seitens der Milz. Der Pat. hatte häufig Zahnfleischblutungen sowie kleinere Hautblutungen beobachtet.

Sein Zustand wurde zunehmend schlechter. Er gab seine Arbeit 3 Wochen vor der Einweisung auf und lag in den letzten 6 Tagen im Bett.

Der Patient wurde am 4.8.1919 in das Hospital gebracht. Bei der Aufnahme zeigte er eine auffallende Blässe und extreme Schwäche. Er klagte hauptsächlich über Dyspnoe, konstanten Durst, Herzklopfen und heftiges unangenehmes Pochen in den Gefäßen am Hals und an den Extremitäten. Der Pat. hatte etwas Husten und expectorierte braunes, zähes Sputum, das mit Blut untermischt war. Untersuchungsbefund: Es bestand eine deutliche Pyorrhoe des Zahnfleisches, welche ebenso Zeichen einer chronischen Blutung aufwies. Am Hals waren arterielle und venöse Pulsationen zu sehen. Über den basalen Abschnitten der Lungen waren trockene Geräusche und feuchte RG's zu hören. Das Herz war deutlich verbreitert. Der Herzspitzenstoß war im 6.ICR 11,43 cm (4,5 inches) von der Mittellinie zu fühlen. Auskultatorisch hörte man ein systolisches Geräusch am besten über der Herzspitze und im 4.ICR links vom Sternum, daneben war es aber auch im ganzen Vorhofbereich und in der Axilla zu hören.

Die Leber war deutlich vergrößert, der untere Rand 8 cm unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Es bestand eine ziemlich große Narbe von der letzten Operation im Bereich des linken Hypochondriums. Unter dem dünnen Narbengewebe erkannte man deutliche Pulsationen synchron mit der Herzsystole. Es bestand kein Ascites, keine Erweiterung oder Vorspringen der abdominalen Gefäße. Lymphknotenschwellungen wurden nicht festgestellt. Die neurologische Untersuchung war o.b. Finger- und Zehennägel zeigten deutliche braune Verfärbung und atrophische Veränderungen, die der Patient angeblich seit Beginn der Erkrankung beobachtete. Die Temperatur betrug bei der Einweisung 37⁴, Pulsfrequenz 82/min, Atemfrequenz 22/min; der Blutdruck betrug 135/55 mm Hg.

Laborbefunde: Der Urin war bernsteinfarben und zeigte einen geringen Gehalt an Albuminen, kein Zucker, daneben viele Harnsäurekristalle. Blutbefund vergl. Tabelle! Die Zahl der kernhaltigen roten Elemente war sehr hoch, sie lag bei etwa 37,5% der Leukocyten im Ausstrich.

Der Zustand des Patienten war bei der Einweisung extrem schlecht. Am Tag danach wurde eine Transfusion angelegt und der Patient erhielt 600 ccm Citratblut. Die Ergebnisse waren ausgezeichnet und der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich deutlich.

Die Berichte über den Klinikaufenthalt des Patienten im Jahre 1914, als die Splenektomie durchgeführt wurde, waren unglücklicherweise sehr lückenhaft, besonders im Bezug auf die Blutveränderungen in dieser Zeit. Der einzige verfügbare Blutbefund war ein präoperatives weißes Differentialblutbild: 9400 Leukocyten, davon 72% Polymorphkernige, 38%(?) Lymphocyten. Sonst lagen keine Befunde vor, die irgendeinen Zusammenhang zum jetzigen Bild gehabt hätten.

Das Operationspräparat war noch erhalten; obwohl die Milz in der Zwischenzeit ziemlich verdorben war, stellte sie trotzdem noch eine große Hilfe für die weiteren Untersuchungen dar. Das Organ wog in verhärtetem Zustand 2200 g; die normale Form war gut erhalten. Die Oberfläche war glatt, weiß, an einigen Stellen zeigten sich grau-weiße Flecken eines fibrinösen Überzuges, offensichtlich durch eine Perisplenitis hervorgerufen. Bei grobem Schnitt zeigte das Organ eine feste homogene Beschaffenheit; Malpighi'sche Körperchen waren nicht sichtbar.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Organvergrößerung durch eine celluläre Infiltration und Proliferation des Bindegewebes verursacht worden war. Die infiltrierenden Zellen waren meist polynucleär; sie enthielten neutrophile und eosinophile Granula. Myelocyten wurden nur wenige gesehen; daneben waren mononucleäre ungranulierte Zellen vorhanden. Vereinzelt Makrophagen; diese enthielten Pigmentmassen, ebenso Leukocyten und Kernfragmente. Wie oben bereits erwähnt wurde, war das Bindegewebe stark vermehrt und zahlreiche Stränge liefen an den Sinus und den Kapillaren entlang.

3 Tage nach der Klinikeinweisung verabreichte man dem Patienten Benzol. Die Besserung des Blutbildes wurde aber mehr auf die Gaben von Eisen, Arsen und vor allem auf die Bluttransfusionen zurückgeführt und weniger auf das Benzol. Während der 23 Monate, die der Patient unter Beobachtung blieb, schwankte die Zahl der Leukocyten zwischen 16.000 und 70.000,

meist lag sie bei 30.000-50.000/cmm. Ebenso änderten sich der Hämoglobin- und Erythrocytengehalt, wenn auch in geringerem Ausmaß.

Der Allgemeinzustand des Patienten zeigte Schwankungen, die nicht immer vom Blutbild abhingen; sie waren meist verursacht durch irgendwelche Komplikationen im Verlauf der Erkrankung. So hatte der Patient im Juli 1920 eine Arthritis im rechten Handgelenk; die Temperatur blieb normal. Im Sommer 1920 hatte der Patient immer wiederkehrende Zahnfleischblutungen. Die verschiedenen Infektionen hinterließen aber keine auffälligen Blutbildveränderungen.

Am 13.4.1921 wurde der Patient erneut in die Klinik geschickt, da er an einer Bronchopneumonie erkrankt war. Die Blutbefunde glichen damals ungefähr denen aus den vorhergegangenen Monaten. Der Zustand des Patienten verschlimmerte sich zusehends, und er kam 4 Tage nach seiner Einweisung ad exitum.

Sektionsbefund:

Abdomen: Das Intestinum war etwas erweitert, sonst unauffällig. Das Duodenum war klein, die Wände ebenfalls verdickt; im oberen Teil befanden sich mehrere kleine Ulcera mit Hämorrhagien, die größte davon maß 0,5 cm im Durchmesser. Das Pancreas war offensichtlich normal; es wog 120 g; die Mesenterialdrüsen waren nicht vergrößert.

Die Leber war sehr groß, von gelber Farbe und fester, glatter Oberfläche. Histologisches Bild: die Parenchymzellen der Leber befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium einer diffusen trüben Schwellung. Die Glisson'sche Kapsel war infiltriert, während die Interlobulärvenen degeneriert und stellenweise von polynucleären Zellmassen zwischen den Leberzellen ersetzt waren. Die Kapillaren waren angefüllt mit Leukocyten, ähnlich denen im Knochenmark und in den Lymphknoten; hoher Gehalt an Eisenpigment.- Die Gallenblase war groß, mit Galle angefüllt und enthielt keine Steine.

Die Präparate von peribronchialen, retroperitonealen und cervicalen Lymphknoten zeigten alle eine ähnliche Struktur. Das lymphatische Gewebe war gut entwickelt; die Keimzentren fehlten in der Regel. An vielen Stellen war das lymphatische Gewebe ersetzt durch eine dichte Anhäufung polynucleärer Zellen. Bei stärkerer Vergrößerung erkannte man entweder neutrophile oder eosinophile Zellen; Myelocyten waren nur in geringer Zahl vorhanden.-

Die Knochenmarksausstriche zeigten zahlreiche polynucleäre Zellen, die Mehrzahl davon war eosinophil gefärbt; ca. 8% der Zellen waren einkernig mit unterschiedlichen neutrophilen und eosinophilen Granulationen. Man fand nur eine geringe Zahl von roten Blutzellen, ca. 70% enthielten Kerne, zahlreiche Myelocyten lagen in Mitoseform vor. Die Schnitte durch das Knochenmark zeigten ähnliche Befunde wie die Ausstriche.- Die Markhöhle des linken Femurs war von gelber Farbe, das Periost zeigte keine krankhaften Veränderungen.

Die rechte Niere wog 180 g; sie hatte eine zarte Oberfläche, die an einigen Stellen aber etwas granuliert erschien. Die Cortex war geschwollen und die blaßgelben Markteile ebenfalls oedematös. Der Befund der linken Niere war ähnlich, sie

wog 200 g. Auf der Vorderfläche der linken Niere befanden sich mehrere erbsgroße harte Knötchen (Befund?).

Der Thorax wurde von der 6. Rippe abwärts eröffnet, 13 cm vom mittleren Sternum. Die linke Lunge war stark adhärent, sie wog 880 g; die rechte Lunge war frei, sie wog 1050 g. Im Überlappen der linken Lunge waren deutliche Zeichen einer abgelauften Bronchopneumonie zu erkennen; das prävertebrale Gewebe war gelblich gefärbt und ödematös. Histologische Schnitte von den kleinen Bronchiolen und dem Lungenparenchym zeigten Befunde ähnlich denen in der Leber, aber in geringerem Ausmaß.

Das Herz war stark vergrößert und mit Fett bedeckt. Über dem rechten Ohr fanden sich Zeichen einer alten Pericarditis. Das Gewicht betrug 700 g. Die Mitralklappe war für 2 Finger durchgängig; im rechten Ohr befand sich ein größerer Fettklumpen. Die Tricuspidalis war ebenfalls für 2 Finger durchgängig. Die Aorta zeigte mehrere kleine Flecken. Die Coronargefäße erschienen normal.- Die Papillarmuskeln waren vollständig in fleckiges Fettgewebe umgewandelt.

Auf Grund dieses Sektionsbefundes wurde eindeutig die Diagnose einer myeloischen Leukämie gestellt. Vom klinischen Standpunkt verlangte der Fall folgende Überlegungen zur Differentialdiagnose:

Handelte es sich um

1. Hyperleukocytose nach Splenektomie,
2. Banti-Syndrom mit zusätzlicher Leukämie,
3. Leukanämie,
4. myeloische Leukämie oder um
5. Splenomegalie mit Eosinophilie besonderer Art?

An Hand von einigen in der Literatur beschriebenen Fällen geht der Verf. näher auf die Differentialdiagnose ein. Er kommt zu dem Schluss, daß es sich in dem geschilderten Fall sicher um eine Leukämie handelte und nicht um eine reaktive Hyperleukocytose nach Splenektomie. Da keine genaueren Angaben über den früheren Klinikaufenthalt und die Splenektomie vorlagen, konnte nicht sicher angegeben werden, ob schon damals eine Leukämie bestanden hatte, was jedoch nach Aussage des Verf. anzunehmen ist.

Aleukämische Myelose mit Übergang in akute Leukämie
Von Dr. Pius Müller und Dr. Gertrud Spröhnle
(Deutsches Archiv für Klinische Medizin, 164. Band, 5./6. Heft,
1929; S. 298-308)

Krankengeschichte

"55. jähr. Patientin M. M.; in der F. A. lag nichts Besonderes vor. Sie selbst hatte mit 13 Jahren einen akuten Gelenkrheumatismus, später einmal Blinddarmentzündung und wiederholt Gallenkoliken. Sonst keine Besonderheiten.

Im Februar 1928 hatte die Patientin eine Hämoptoe, die auf ein Herzleiden zurückgeführt wurde. Aus dem damaligen Krankenblatt geht hervor, daß eine leichte Herzinsuffizienz infolge eines Mitralfehlers bestand. Die Leber war eben fühlbar, die Milz nicht vergrößert; PSR +, ASR Ø. Im Blut bestand eine Vermehrung der Leukocyten, die prozentuale Zusammensetzung war annähernd normal. Die Senkungsgeschwindigkeit war nicht beschleunigt. Im August 1928 erkrankte die Pat. mit hohem Fieber, Erbrechen und Durchfall. Nach 2 Tagen war dieser Zustand vorbei, jedoch fühlte sie sich seitdem nicht mehr wohl. Im Dezember 1928 bekam sie Schmerzen in der linken Seite unter dem Rippenbogen, konnte nicht mehr recht durchatmen, hatte auch zeitweise Fieber und fühlte sich zunehmend matter. Wegen dieser Beschwerden kam sie Mitte Januar 1929 zu uns und klagte außer über allgemeine Schwäche und Mattigkeit immer noch über Schmerzen in der linken Seite, viel Kopfschmerzen und starken Durst. Sie glaubte, im letzten halben Jahr, in dem sie sich zunehmend schwächer fühlte, ca. 6 kg an Gewicht abgenommen zu haben.

Bei der Aufnahme machte die Pat. einen ziemlich schwerkranken Eindruck, atmete kurz und oberflächlich, sah blaß und eigenartig pastös, aber nicht ikterisch aus. Die Haut zeigte keine deutlichen Ödeme. Die Pat. wog 69,0 kg bei einer Größe von 1,67 m und hielt dieses Gewicht bis zu ihrem Tode bei. Am Herzen fand sich neben einer geringen Verbreiterung nach rechts und links ein systolisches Geräusch über der Mitralklappe bei gleichstarken Tönen an der Basis.

Die Untersuchung der Lungen ergab sowohl auskultatorisch und perkutorisch als auch röntgenologisch keinen pathologischen Befund, die Grenzen waren auf beiden Seiten gut verschieblich, die Zwerchfellwinkel frei. Mund- und Rachenbereich waren unverändert, der Magen-Darm-Trakt zeigte keine Besonderheiten. Die Leber überragte den Rippenbogen um 3 QF und fühlte sich hart und glatt an. Die Milz war nicht sicher zu tasten, perkutorisch erschien sie jedoch deutlich vergrößert (11 cm breit)."

Die rectale und die gynäkologische Untersuchung boten nichts Auffälliges.

Die chemische Bestimmung des Magensaftes ergab nach Alkohol-Probefrühstück 24 ml freie Salzsäure bei 29 ml Gesamtacidität. Die einige Tage später vorgenommene fraktionierte Ausheberung zeigte ein etwas langsames Ansteigen der Säurewerte bis auf + 28/31 ml; auf Histamin-Injektion + 45/50 ml.- Der Stuhl enthielt keine Turmeier, dagegen (wohl als Folge der Hämorrhoiden) häufig Blut.

Die Untersuchung des ZNS ergab nichts Besonderes außer positivem Gordon, Oppenheim und Babinski; Augenhintergrund o.B.; das Knochensystem war nicht klopfempfindlich und zeigte auch röntgenologisch keinen krankhaften Befund.

Der Urin enthielt zeitweise etwas Eiweiß, Urobilin und Urobilinogen. Der Blutdruck betrug 150/90 mm Hg; die Temperaturen waren in der ersten Zeit normal bis subfebril und stiegen abends nur ausnahmsweise auf 37,5°C axillar an.

Chemische Blutuntersuchungen: im Bereich der Norm; Blutbild: Hb 45 %, Erythrocyten 1,6 Mill./cmm, F.I. 1,4; man dachte zunächst an eine perniciöse Anämie. Die hochgradige Leukopenie von 1.600 Zellen/cmm war damit vereinbar; dagegen sprach allerdings die absolut hellgelbe Farbe des Serums, die von der eines Normalserums in keiner Weise abwich. Gegen hypotonische Kochsalzlösungen verhielten sich die Erythrocyten normal. Die Blutsenkung war stark beschleunigt, sie betrug 47/100.

Bei Betrachtung der Erythrocyten im gefärbten Ausstrich fiel zunächst entsprechend dem hohen Farbeindex der Hämoglobinreichtum der einzelnen Zellen auf, die alle intensiv gefärbt waren. Dabei bestand eine geringe Aniso- und Poikilocytose, vereinzelt fanden sich auch polychromatische Erythrocyten.

Im ganzen machten jedoch die roten Zellen nicht den bei schwerer perniziöser Anämie so deutlich pathologisch veränderten Eindruck mit reichlichem Auftreten von gelappten, birnen- oder keulenförmigen Zellen. Kernhaltige Erythrocyten fanden sich in den ersten Tage nur ganz vereinzelt; sie waren nicht wesentlich größer als die reifen Blutkörperchen. Die Kerne waren rund mit dichter basophil gefärbter, pyknotischer Struktur. Man mußte sie also wohl als Normoerlasten ansprechen. Die Differenzierung der Leukocyten bot zunächst Schwierigkeiten: die Zahl der neutrophilen ausgereiften, stark segmentierten oder polynucleären Zellen war auffallend gering; sie schwankte in der ersten Zeit an verschiedenen Tagen zwischen 2 und 8%, war also sowohl relativ als auch absolut außerordentlich vermindert. In gleicher Menge fanden sich die Stab- und Jugendformen Schillings; Eosinophile und Basophile fehlten in den ersten Tagen fast vollständig, später traten sie in zunehmender Menge auf (vergl. Tabelle am Schluß).

Die kleinen Lymphocyten waren zwar relativ etwas vermehrt (30-33%), absolut war dabei ihre Zahl aber auch deutlich herabgesetzt. Die noch verbleibenden 40-60% der weißen Elemente bestanden vorwiegend aus großen Zellen, deren Hauptmasse vom Kern eingenommen wurde. Der meist nur schmale Protoplasmasaum farbte sich schwach blau an und zeigte keine oder nur ganz geringe Granulierung. Die Kerne selbst waren teils rund, teils oval und einseitig etwas eingebuchtet, und lagen häufig exzentrisch. Sie bestanden aus einem feinen netzartigen, nicht intensiv gefärbten Netzwerk und enthielten meist 2-3 verschieden große Nucleolen in Form von runden Aufhellungen. Zweifellos handelte es sich um ganz junge Zellen, die aller Wahrscheinlichkeit nach der Granulocytenreihe angehörten. Dafür sprach der lockere Kernbau, die Kernstruktur und das vereinzelte Vorkommen von Granulationen im Protoplasma, zumal da auch ein Teil dieser großen, rundkernigen Zellen eine positive Oxydasereaktion zeigte."

Bei der Betrachtung des roten Blutbildes war bereits der Verdacht auf eine perniziöse Anämie entstanden. Die Verff. mußten nun nach Kenntnis des weißen Blutbildes diese Vermutung wieder fallenlassen. Zwar wird von Naegeli das Vorkommen von Myelocyten im Blut bei perniziöser Anämie beschrieben,

jedoch nur in einer Menge von 0,5-1,5%. In der Vermutung, daß es sich vielleicht doch um eine atypische perniciöse Anämie handeln könnte, gaben die Verff. zur Anregung der Erythropoese zunächst frische Leber und später Leberpulver; der Erfolg war nur gering und ging rasch vorüber. Die Zahl der Erythrocyten stieg im Verlauf von 14 Tagen von 1,6 Mill. auf maximal 2,3 Mill./cmm an, während der Hämoglobingehalt sich unverändert zwischen 45 und 48 % hielt. Der anfangs recht hohe Färbeindex von 1,4 sank dadurch zeitweise bis nahe an 1,0. Sehr bald nach Beginn der Leberbehandlung erschienen im zirkulierenden Blut vermehrt kernhaltige Erythrocyten, darunter auch sehr große mit deutlich radiär gestreiften Kernen, die zweifellos als Megaloblasten anzusprechen waren. 3 Wochen nach Beginn der Leberbehandlung waren jedoch die Ausgangswerte im roten Blutbild wieder erreicht; die kernhaltigen Elemente nahmen stark ab und verschwanden schließlich ganz. Die Zahl der weißen Zellen blieb während dieser Zeit unverändert zwischen 1.500 und 1.600/cmm. Sie stieg erst zwei Tage nach einer intravenösen Injektion von 2 ccm einer 1%igen Natrium nucleinicum-Lösung auf 3.000/cmm an und zwar vorwiegend durch Zunahme jugendlicher Zellen aus dem Knochenmark, unter denen sich jetzt auch basophil und eosinophil granulierten befanden. Nach einer zweiten Injektion von 2%iger Natrium nucleinicum-Lösung ging die Zahl der weißen Zellen nochmals etwas in die Höhe (4.300) und hielt sich seitdem wochenlang zwischen 4.100 und 4.400/cmm. Die prozentuale Zusammensetzung war dabei immer annähernd die gleiche, nur nahmen gegen Schluß die Myeloblasten zu. Die gleichzeitig eingetretene subjektive Besserung hielt jedoch nicht lange an. Abends traten immer höher ansteigende Temperaturen hinzu, die sich von Mitte Februar an auf 38,0°C erhoben. Eine am 13.2.1929 deshalb angelegte Blutkultur blieb steril.

Nachdem die Leberbehandlung, ohne jeden nachhaltigen Einfluß auf das rote Blutbild geblieben war, gaben die Verff. Arsen in allmählich steigenden Dosen von 3×5 mg bis auf 3×20 mg/cie, mußten diesen Versuch jedoch wegen schwerer Magenstörungen (Appetitlosigkeit und häufiges Erbrechen) nach 8 Tagen wieder aufgeben. Eine Änderung des Blutbefundes war bis dahin

nicht eingetreten, vielmehr hatte sich der Allgemeinzustand so verschlechtert, daß am 22.2.29 eine Bluttransfusion mit 500 ccm von der Tochter auf die Mutter vorgenommen wurde; sie wurde zunächst gut vertragen, 2 Stunden danach trat leichter Schüttelfrost mit rasch vorübergehendem Temperaturanstieg auf 39,9°C ein.

Das subjektive Befinden war einige Tage nach der Transfusion besser. Die Zahl der Erythrocyten war von 1,4 Mill. auf 1,9 Mill. angestiegen, das Hb von 40 auf 45 %. Diese Besserung hielt ebenfalls nicht lange an; die Temperaturen stiegen allmählich weiter, es traten Atemnot und unklare Schmerzen im Leib hinzu, außerdem im Nacken, am Kehlkopf sowie an einigen Stellen der Extremitäten, ohne daß objektiv an diesen Stellen etwas nachweisbar war. Lediglich im Nacken konnte man einige erbsgroße schmerzhaftes Drüsen finden. Am Kehlkopf beobachtete man vorübergehend einmal eine Auflockerung der Schleimhaut an der Hinterwand und eine geringe Parese des hinteren Teiles des einen Stimmbandes. Am Mundboden entstand in der Mittellinie hinter der Zahnreihe ein etwa stecknadelkopfgroßes, sehr schmerzhaftes Geschwürchen, das ebenso wie die Erscheinungen am Kehlkopf und die Drüsen im Nacken sich in einigen Tagen zurückbildeten. Wegen der sich jetzt dauernd zwischen 38,0 und 39,0°C bewegenden Temperaturen wurden noch einigemal Blutkulturen angelegt, in denen einmal Staph. haemolyt. aureus gewachsen ist. Die Milz wurde erst ganz zuletzt etwas größer, so daß man sie sicher fühlen konnte, die Leber blieb unverändert groß und hart. Nennenswerte Drüsenschwellungen traten nicht auf. Die Erythrocytenzahl war auf 1,1 Mill. abgesunken, das Hb auf 30 %. Ganz anders verhielten sich jetzt die Leukozyten; sie stiegen innerhalb weniger Tage immer höher an, zunächst von 4.400 auf 16.000-18.000-24.000 und schließlich auf 73.000 bei einem Abfall des Hb auf 20 % und der Erythrocyten auf 0,8 Mill. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich jetzt rapide, es traten Blutungen an verschiedenen Stellen der Haut, der Mundschleimhaut, auch einige leichte Lungenblutungen auf, die Atemnot nahm zu, der Puls wurde immer kleiner, und am 8.3.1929 trat unter den Erscheinungen des O₂-Mangels der Tod ein.

Obduktionsbefund:

Es fand sich eine leukämische Schwellung der Milz (17:8:4,5 cm, Gewicht 360 g), leukämische Infiltration der Leber, Fettleber von 2.600 g, Vergrößerung der oberen cervicalen Lymphknoten beiderseits; myeloische Umwandlung des Knochenmarks von Sternum, Wirbelkörpern und rechtem Femur.

Mikroskopischer Organbefund:

Leber: Die Leberzellbalken sind dünn, die Leberzellen atrophisch. In allen Teilen der Acini Fett in fein-, mittel- und großtropfiger Form; die Kapillaren sind weit, man sieht in den Lichtungen derselben Zellen vom Charakter großer, auch groß- und rundkerniger Elemente! Der Kern ist deutlich strukturiert, mit scharfer Kernmembran, teilweise einem oder zwei kleinen Kernkörperchen. Das Protoplasma ist ungranuliert und zeigt teilweise kleine Fetttröpfchen. Oxydasereaktion positiv. Leukocytaire Elemente, auch solche mit eingekerbten Kernen, sind vereinzelt vorhanden. Die Größe der rundkernigen Zellen schwankt in geringem Ausmaß. Die Kupffer-Zellen zeigen hier und da Vergrößerung des Plasmaleibes, auch Fettbestäubung. Das Gewebe der Glisson'schen Kapsel ist oedematös und enthält ebenfalls vereinzelt dieselben rundkernigen Elemente wie die Kapillaren.

Milz: Zellreiche Pulpa mit zahlreichen kleinen Nestern myeloider Elemente. Hämosiderose der Retikulumzellen. An den Sinusendothelien nichts Besonderes; in den Sinuslichtungen ebenfalls myeloide Elemente. Auch hier ist die Oxydasereaktion positiv.

Lymphdrüsen (cervicale): Zellreiches Parenchym mit kleinen Nestern myeloider Elemente; die Follikel sind klein, zeigen aber teilweise Zentren mit epitheloiden Zellen und Verfettung.

Auch die anderen Organe (Herz, Lunge, Niere) zeigten in den Lichtungen ihrer Gefäße myeloide Elemente.

Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarks ergab reichlich myelocytaire Elemente, Myeloblasten, weniger reichlich Myelocyten, auch vereinzelt Erythroblasten, keine pathologischen Zellformen; die Megakaryocyten waren normal. In den Retikulumzellen reichlich Hämosiderinpigment."

Datum	20/1 1929	22/1 1929	22/1 1929	29/1 1929	31/1 1929	5/2 1929	8/2 1929	12/2 1929	15/2 1929	19/2 1929	22/2 1929	23/2 1929	2/3 1929	3/3 1929	5/3 1929	8/3 1929
Erythroci. Mill.	1,6	1,73	2,0	2,2	2,3	2,2	2,05	1,8	1,8	1,6	1,4	1,9	1,4	1,12	1,1	0,8
Hb in %	45	47	45	45	50	48	47	45	45	43	40	42	40	28	26	20
P.I.	1,4	1,4	1,1	1,0	1,1	1,1	1,1	1,3	1,3	1,3	1,4	1,1	1,4	1,3	1,2	1,3
Megaloblasten	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normoblasten	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Leukoc. i. Tsd.	1,6	1,6	1,5	1,5	2,3	2,5	4,3	4,0	4,0	4,4	4,1	4,4	16,2	17,8	24,0	73,4
Neutr. Segmentk.	4	8	8	-	-	4	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-
Bas. Segmentk.	-	-	1	-	-	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	2
Eos. Segmentk.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutr. Stabk.	4	5	7	-	-	8	18	12	12	12	-	24	-	23	15	15
Neutr. Metamyel.	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutr. Myeloc.	14	22	22	-	-	29	47	49	41	41	-	21	-	7	5	5
Eos. Myeloc.	-	1	1	-	-	2	3	4	2	2	-	4	-	2	1	1
Myeloblasten	34	29	36	-	-	41	24	27	35	35	-	37	-	53	60	60
Lymphocyten	32	33	31	-	-	15	5	5	7	7	-	14	-	15	7	7
Monocyten	6	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Behandlung		L	L	L	L; N20L	L; N20L	L; N50L	As	As	As	As; T	As				

L=Leberbehandlung; N=2%Natrium nucleinicum; As=Arsen; T= 500 ccm Bluttransfusion

An die Wiedergabe dieses Krankenberichtes schlossen die Verff. noch eine Erörterung des Falles an im Vergleich zu ähnlichen in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen. Sie zählten dabei den vorliegenden Fall zu den subakuten aleukämischen Myelosen mit terminalem akutem Verlauf. Bemerkenswert war bei dieser Patientin das Fehlen eines Milztumors, "wie er sonst bei allen chronischen Myelosen vorkommt"; Ausnahmefälle seien nur selten beschrieben worden (1929!). Heute wissen wir, daß solche Fälle durchaus keine so großen Seltenheiten mehr sind, wenn auch in der Regel eine Vergrößerung der Milz als eines der Hauptcharakteristika angesehen wird. Die Verff. räumten allerdings die Möglichkeit ein, daß bei Ausbleiben des so plötzlichen Umschwunges in die akute Phase und bei weiterhin chronischem Verlauf vielleicht noch ein Milztumor mit stärkerem Anstieg der Leukocyten aufgetreten wäre, jedoch konnten hierüber nur Vermutungen angestellt werden. Nach den Worten der Verff. sollte dieser Fall demonstrieren, "daß weder das Fehlen eines fühlbaren Milztumors noch die Leukopenie bei vorhandener qualitativer Veränderung des Blutbildes in den ersten Monaten das Bestehen einer chronisch-myeloischen Leukämie ausschließt".

Da der vorliegende Bericht aus dem Jahre 1929 stammt, muß er mit Vorbehalt beurteilt werden. Aleukämische Verlaufsformen sind nach neueren Erfahrungen keineswegs so selten, sondern sie stellen nur einen Baustein in dem bunten Mosaik der verschiedenen Leukämieformen dar. In Bezug zu dem Thema dieser Arbeit soll auf die uncharakteristische und zunächst schwer zu verstehende Symptomatologie bei dieser Patientin hingewiesen werden, die den Beobachtern eine richtige Beurteilung erschwerte. Eine Leukocytose trat erst am Schluß der Erkrankung auf und ist bei dem raschen letalen Ausgang als Zeichen eines akuten terminalen Schubs zu deuten. Daß es sich aber um eine chronische Leukämie handelte, geht aus der Betrachtung der zahlreichen Blutbilder hervor; im peripheren Blut bestand zwar bis ca. ein Monat vor dem Exitus letalis eine deutliche Leukopenie, jedoch war von Anfang an eine ausgeprägte Linksverschiebung zu erkennen. Der Obduktionsbefund brachte schließlich den endgültigen Beweis, daß bei der Patientin eine Leukämie vorgelegen haben mußte.

La leucémie post-benzolique

par M.P.Émile-Weil

(Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux
de Paris; Vol.48, N^o5, P.193-198; 1932)

Krankengeschichte:

"Die 62-jährige Patientin G. kommt am 13.11.1930 zur Behandlung, da eine Anämie festgestellt worden war und sie über große Müdigkeit klagte. Dieser Zustand dauerte bereits ungefähr zwei Jahre; als er sich verschlimmerte, zwang er die Patientin zur Aufgabe ihrer Arbeit. Der Beginn dieser Krankheitserscheinungen wäre von einer Gelbfärbung angezeigt worden, deren Ursache man nicht genau erklären kann, aber es bestanden keine Schmerzen seitens der Leber. Die Patientin hatte eine Phlebitis am rechten Bein, weshalb sie bereits einen Monat bettlägerig war. Die Müdigkeit, die Asthenie und die Atemnot hatten in dieser Zeit zugenommen; außerdem klagte die Patientin über Magenschmerzen, nahm 10 kg an Gewicht ab und aß fast nichts mehr!"

Aufnahmebefund:

"Die Patientin hat eine blaß-gelbe Hautfarbe, sie ist immer noch vollschlank. Das Abdomen ist ein wenig aufgetrieben, es bestehen keine Kollateralkreisläufe, kein Ascites. Die Leber ist groß, nicht deformiert, nicht schmerzhaft und reicht bis zur Nabellinie. Die Milz ist stark vergrößert, sie reicht nach oben bis zum Nabel und hier 2 cm über die Mittellinie; sie ist fest, aber nicht verhärtet; es besteht keine Adenopathie. Der Herzbefund ist normal; die Pulsfrequenz beträgt 100 Schl./min. (tension artérielle 16-6). Urin-Status o.B. Lungenbefund normal. Die Röntgenuntersuchung des Verdauungstraktes zeigt keine Abnormitäten. Nervensystem o.B., War negativ.

Die Blutuntersuchung zeigt das Bild einer ausgeprägten aplastischen Anämie: Erythrocyten 1,08 Mill./cmm, Hb 50 %, keine Anisocytose, keine Polychromasie oder Poikilocytose, keine kernhaltigen roten Zellen; Thrombocyten 30.000/cmm; Leukocyten 25.000/cmm, davon 60% Polymorphkernige, 0,2% Lymphocyten, 32% mittlere Monocyten, 2% große Monocyten, 4% neutrophile Myelocyten. Donath/Landsteiner negativ. Keine Hämolysine-Resistenzbestimmung: Hämolysen zwischen 0,36 und 0,24."

Die Diagnose erschien dem Verf. sehr schwierig; er dachte an eine Splenomegalie mit stark ausgeprägter Anämie vom aplastischen Typ, deren Natur sich erst später deutlicher zeigen würde. Dazu zog er zwei Tatsachen aus der Anamnese heran: während des Krieges wurde die Patientin wegen einer Hauterkrankung mit Arsenobenzol zwei Monate lang behandelt. Seitdem hatte sie keine neuen Ausschläge mehr gehabt und stand auch in keiner anderen Behandlung. Die andere Tatsache war die, daß die Patientin bis zum Beginn ihrer Erkrankung in einer Kautschuk-Abteilung gearbeitet hatte und 15 Jahre lang mit Benzol in Berührung gekommen war, dessen Dämpfe sie eingeatmet hatte. Während dieser Zeit war sie aber nie bettlägerig erkrankt gewesen.

Verlauf:

Am 19.11.1930 erhielt die Patientin eine Bluttransfusion mit 300 ccm; außerdem bekam sie täglich 250 g rohe Leber zu essen. Blutuntersuchungen vergl. Tabelle!

Auf Grund des Befundes vom 20.11.1930 dachte man zum erstenmal an eine myeloische Leukämie, die sich nur langsam entwickelt hatte, und man leitete eine leichte Strahlenbehandlung ein. Nach drei Sitzungen zeigte sich keine wesentliche Besserung. Die Milz blieb unverändert groß. Am 25.12.1930 erhielt die Patientin eine weitere Transfusion, die von einem leichten Schüttelfrost gefolgt wurde; es trat keine Besserung des Blutbildes oder im Befinden der Patientin ein. Man versuchte daraufhin eine Behandlung mit "novarsénobenzol" in Dosen von 150 mg, die aber schlecht vertragen wurde.

"5.1.1931: Die Patientin wird immer schwächer, die Haut ist gelb gefärbt, die Patientin ißt schlecht und erbricht häufig. In den basalen Lungenbezirken sind einige RG zu hören; an den Beinen sind Oedeme vorhanden. Trotz erneuter Strahlenbehandlung hat die Milz an Größe zugenommen. Im Verlauf der nächsten 10 Tage wird die Patientin zunehmend schwächer, und am 16.1.1931 erfolgt der Exitus letalis."

Blutuntersuchungen

Datum	25.11.	28.11.	14.12.	30.12.	5.1.	13.1.
Erythrocyt.	1,2	1,65	1,4	1,28	1,24	1,06
Hb in %	30		40	35	40	30
Thromboc.		120000				
Leukoc.	21600	68000	16200	7800	5600	21280
Eosin.				2		2
Polymorphk.	45	21	63	67	81	92
Jugendl.	10	12	6			
Stabk.			20			
Neutr. Myeloc.	8	22	5	4	1	2
Bas. Myeloc.	6	1	1			
Promyeloc.	2					
Lymphoc.	3	10	1		9	3
Monoc.	12	23	10	20	9	1
Große Monoc.	14	78		7		
Türk. Zellen		1				

Autopsie

Die Milz ist groß, nicht deformiert, Gewicht 670 g, mit verdickter weißer Kapsel, aber sonst von normaler Konsistenz. Die Leber ist von braunem Aussehen und erscheint verfettet. Gewicht 1650 g. Keine Adenopathien; nichts Bemerkenswerthes an den verschiedenen inneren Organen; keine Tbc.

Die mikroskopische Untersuchung der Milz und des Knochenmarkes zeigt unverkennbare Veränderungen durch die myeloische Leukämie. Das Knochenmark ist charakterisiert durch einen Rasen von Zellen, die die Maschen eines gut erhaltenen Reticulums ausfüllen. Es sind fast alles einheitlich weiße Zellen, man trifft selten oder gar keine roten Zellen. Die Leukocyten sind in der Mehrzahl große Monocyten mit großen blasigen Kernen, klar, mit Nucleolen und wenig Protoplasma, das mit basischen Farbstoffen angefärbt ist. Seltener sind neutrophile granulierten Myelocyten, und Eosinophile kommen nur ausnahmsweise vor. Im Gegensatz dazu findet man eine große Anzahl von Megakaryocyten

von sehr polymorphem Aussehen, Volumen und mit verschiedenen Kernformen.

Die Milz hat ihre normale Struktur verloren; man findet eine verdickte Kapsel; die Gefäße sind erhalten, aber um sie herum kann man nur mit Mühe Spuren der Malpighi'schen Follikel erkennen. Die Pulpa besteht aus einem einheitlichen Zellrasen, und man findet nicht mehr die Billroth'schen Streifen um die venösen Sinus. Die Pulpa ist durch dieselben einkernigen Zellen vom embryonalen Typ bestimmt, stellenweise von neutrophilen Myelocyten, weniger von Megakaryocyten und umgeben von einem deutlichen Reticulum.- In den Nieren und in der Leber findet man keine Myelome. Die stark geschädigte Leber zeigt eine fettige Entartung."

Beurteilung

"Diese Patientin zeigte einen Fall von Leukämie, die anormal in ihrem Aussehen und in ihrem Verlauf war. Die myeloische Leukämie blieb in der meisten Zeit aleukämisch, die hyperleukocytose zeigte ein buntes Bild und war nur von kurzer Dauer; sie wurde andererseits begleitet oder kompliziert durch eine aplastische perniciose Anämie; jedoch ergibt sich aus dem Sektionsbefund, daß die Diagnose einer myeloischen Leukämie gerechtfertigt war, wobei eine terminale Umwandlung in eine akute unreifzellige Leukämie erfolgte. Die totale Umwandlung des Knochenmarks in ein leukopoetisches Gewebe erklärt dabei die Entstehung der Anämie durch Anhämatopoese.

Das diese Beobachtung aber besonders interessant macht, ist die Tatsache, daß für diese Leukämie wahrscheinlich die Benzolintoxikation verantwortlich zu machen ist. Wie bereits in der Krankengeschichte erwähnt wurde, arbeitete die Pat. 15 Jahre in einer Abteilung der Kautschuk-Fabrikation, wo sie in dieser Zeit täglich Benzoldämpfe einatmete. Dennoch konnte sie lange Zeit ihre Arbeit fortsetzen, ohne daß eine Erkrankung oder zumindest eine Störung des hämatopoetischen Systems auftrat; aber schließlich wurde sie doch gezwungen, ihre Arbeit aufzugeben, da zunehmende Müdigkeit und eine ausgeprägte Anämie eintraten, die 2 Jahre bis zu ihrem Tode anhielten. Es ist durchaus möglich, daß die Benzolintoxikation zugleich für die

aplastische Anämie und auch für die myeloische Leukämie verantwortlich ist."

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt wurde, hält der Verf. die individuelle Empfänglichkeit für einen sehr wichtigen Faktor bei der Entstehung einer Blutkrankheit, unabhängig davon, durch welche Noxe sie hervorgerufen wurde. Die erste Mitteilung über eine durch Benzol verursachte Leukämie soll von Delore und Bergomano (1928) stammen, die einen Patienten mit allerdings einer akuten Leukämie beobachten konnten, nachdem dieser 5 Jahre mit Benzol gearbeitet hatte. Eine kurze Zusammenfassung dieser Krankengeschichte wird gegeben. Im Anschluß daran fordert der Verf. bessere Schutzmaßnahmen für besonders gefährdete Arbeiter sowie eine genaue gewerbeärztliche Überwachung. Einzelheiten sollen an dieser Stelle nicht wiedergegeben werden, da sie im allgemeinen Teil dieser Arbeit angeführt werden und auch für uns heute keine neuen Gesichtspunkte mehr bringen.

Chronisch-myeloische Leukämie nach langjährigem Kontakt mit Benzol

von Hans Joachim Kähler und Hans Merker (Freiburg i.Br.)

(Deutsche medizinische Wochenschrift, 1. Halbjahr 1961; 86, 1

S. 1135-1140)

Wie bereits vielfach bestätigt wurde, sind heute einige genau definierte chemische Substanzen bekannt, die bei entsprechender individueller Disposition eine Leukämie zwar wahrscheinlich nicht auslösen, aber doch sehr stark begünstigen können. Zu diesen Substanzen gehört u.a. auch das Benzol. In dem folgenden Bericht geben die Verff. die Krankengeschichte eines Patienten wieder, bei dem sich offensichtlich durch chronische Benzolintoxikation eine Myelose entwickelte. Dabei wurde ebenfalls ein sehr langes Latenzstadium bis zur vollen klinischen Ausprägung des Krankheitsbildes beobachtet, worauf die Verff. besonders nachdrücklich hinweisen. Im Zusammenhang mit einem Thema dieser Arbeit "Unerklärte Leukocytose mit Entwicklung einer chronischen Leukämie" ist dieser Bericht ebenfalls von Interesse. Die frühe Erfassung des präleukämischen Stadiums war dabei der gewerbeärztlichen Untersuchung zu verdanken, der sich alle durch ihren Arbeitskreis gefährdeten Personen unterziehen mußten. Wie aus der folgenden Krankengeschichte hervorgeht, traten die klinischen Symptome erst lange Zeit nach der Leukocytose auf, die bereits im unauffälligen Stadium vorhanden war.

Krankengeschichte:

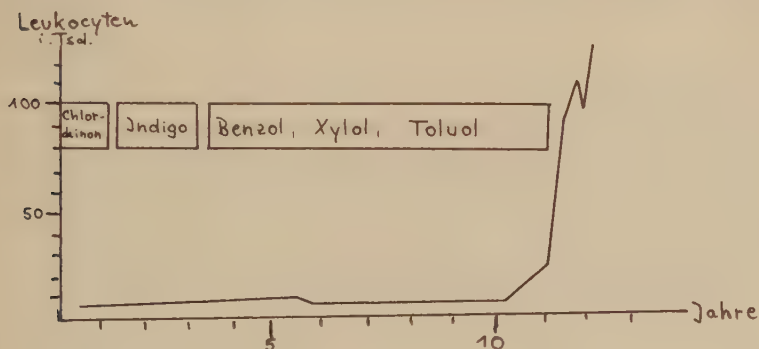
"Der 57-jährige Patient W.O. arbeitet in einem Chemiewerk, das für die gewissenhafte Durchführung gewerblicher Schutzmaßnahmen und für seine sozialfürsorgerischen Aufwendungen bekannt ist. Seine Großmutter des Pat. war an Brustkrebs gestorben. Blutkrankheiten sind in der Familie bisher nicht aufgetreten.

Mit 9 und mit 18 Jahren machte der Pat. einen Gelenkrheumatismus durch, als dessen Folge später ein leichter Herzfehler festgestellt wurde. Im Kriege mit 31 J. Schrapnell-Verwundung des Kopfes. Außer geringfügigen Verletzungen, rheumatischen Rezidiven, grippalen Infekten und gelegentlichen

Herzbeschwerden war der Patient in den letzten Jahren nicht ernsthaft erkrankt.

Arbeitsverhältnisse: Am 21.9.48 Arbeitsaufnahme in dem chemischen Betrieb, dem er auch heute noch angehört (Abb.1). Er wurde zunächst für 1 1/4 Jahre bei der Herstellung von Chlorchinon, dann etwa für 2 Jahre bei der Indigofabrikation beschäftigt. - Am 2.12.1951 Einstellung in einem Spezialbetrieb des Chemiewerkes als Dispersionsansatzmann. Hier kam er beim Ansatz von Gießlösungen, Reinigen von verschiedenen Apparaturen, Transportgefäßen und Filtern vor allem mit Benzol - zeitweilig auch mit Xylol - und Tetrahydrodämpfen, später auch mit Toluol in Berührung. Bei der Arbeit, die unter Abzug in fremdbelüfteten Räumen stattfand, wurden Handschuhe getragen. Um die Inhalation der genannten Dämpfe zu verhüten, wurden weitgehend geschlossene Gefäße verwendet. Nach den Angaben des Kranken soll man das Benzol dennoch stark gerochen haben. Andere Arbeitskollegen wären an diesem Arbeitsplatz höchstens zwei Jahre lang beschäftigt gewesen. Benzolvergiftungen seien bei ihnen nicht aufgetreten.

Abb. 1



Der Arbeiter wurde alljährlich einer genauen werksärztlichen Untersuchung unterzogen, wobei auch Blutbilder angefertigt worden sind (Tabelle 1). Diese ergaben außer einer zeitweiligen und schon vor der Arbeitsaufnahme in dem Spezialbetrieb vorhandenen Eosinophilie jahrelang keinen abnormen

Befund. Auch objektive neurologische Veränderungen ließen sich niemals feststellen.

Nach etwa 1 3/4-jähr. Tätigkeit (1953) in dem Spezialbetrieb bemerkte der Patient erstmals nächtliche Träume, in denen Personen und Landschaften in Chromgelb und Zinnoberrot erschienen. Er hatte über Kopfschmerzen und ein abnormes Schlafbedürfnis zu klagen. Diese Erscheinungen nahmen in den folgenden Jahren noch an Intensität zu. Anfang Oktober 1959, nach etwas über 7 3/4-jähr. Tätigkeit an der besagten Arbeitsstätte, wurde erstmals bei der ärztlichen Routineuntersuchung eine krankhafte Veränderung des weißen Blutbildes erkannt. Es fand sich eine Leukocytose von 23.000 Zellen mit einer deutlichen Linksverschiebung der Granulocyten und einer relativen Lymphopenie. Die Milz war nicht zu tasten. Der Kranke hatte zu diesem Zeitpunkt, abgesehen von den obengenannten Klagen, keine wesentlichen Beschwerden. Es wurde sofort ein Arbeitsplatzwechsel vorgenommen. Die weiteren Kontrolluntersuchungen zeigten dann eine fortschreitende Verschlechterung des weißen Blutbildes mit einer ansteigenden Leukocytose ohne ersichtliche Ursache. Dies gab Veranlassung, den Kranken Anfang Mai 1960 zu einer stationären Aufnahme in die Med.Universitätsklinik Freiburg einzuweisen.

Befund vom 5.5.1960:

Patient in ausreichendem Allgemein- und Ernährungszustand; Gewicht 78,9 kg, Größe 184 cm; Temperatur 37°C rectal. Keine vergrößerten peripheren Lymphknoten zu tasten; röntgenologisch keine Hiluslymphome erkennbar. Die Milz überragt bei tiefer Inspiration den linken Rippenbogen um 1 QF. Leber nicht vergrößert oder druckschmerzhaft. Keine Haut- oder Schleimhautblutungen. Blutbild vergl. Tabelle 1. In einem speziell angefärbten Ausstrich des peripheren Blutes erkennt man eine basophile Punktierung der Erythrocyten. Der Knochenmarksausstrich zeigt eine gesteigerte Zelldichte. Das erythro-granulopoetische Verhältnis ist deutlich zugunsten der Granulopoese verschoben. Auf 100 Vorstufen der weißen Reihe finden sich nur 8 Zellen der roten Reihe. Innerhalb der Granulopoese sind die unreifen Formen vermehrt. Sie liegen oft nestförmig zusammen.

Die Basophilen sind mäßig vermehrt, die Eosinophilen ebenfalls nur leicht. Die Megakaryocyten sind vermindert. Morphologisch sind die Zellen aller Systeme unauffällig.- Der Index der alkalischen Leukocytenphosphatase ist mit 8 erniedrigt (n.KAPLOW) (normal 10-100) und kontrastiert deutlich zu der in der Regel erhöhten Aktivität bei reaktiver Leukocytose.

Im übrigen perkut.leichte Linksvergrößerung des Herzens mit hebendem Spitzenstoß, röntgenologisch nur im Liegen beginnende Vergrößerung des linken Vorhofs. Auskult. Systolikum über der Herzspitze. EKG: Linkstyp mit angedeuteter Störung des Erregungsrückganges. Keine Insuffizienzerscheinungen seitens des Herzens. Blutdruck 160/95 mm Hg, Pulsfrequenz 80/min. Die Veränderungen am Herzen wurden als Ausdruck einer hämodynamisch nicht sehr wirksamen Mitralinsuffizienz auf rheumatischer Basis gedeutet. Keine psychischen und neurologischen Abweichungen.- BSG 25/32 n.W., Serum-Eisen 98 %, Serum-Kupfer 131 %, c-reaktives Protein im Serum nicht vermehrt, Antistreptolysintiter 640 E, Serum-Bilirubin 0,88, Quickwert 57%. WaR neg., Harnbefund normal.

Diagnose des Hauptleidens: chronisch-myeloische Leukämie als Folge eines langjährigen Kontaktes mit Benzol (und seiner Homologen).

Verlauf:

Behandlung zunächst mit Bluttransfusionen und Vitaminen. Der Kranke wird am 19.5.60 weitgehend beschwerdefrei entlassen und zur weiteren Überwachung an den Hausarzt überwiesen. Aus psychologischen Gründen wird noch von einer Arbeitsniederlegung abgeraten. Kontrolluntersuchungen am 27.6.60: allgemeine Befunde unverändert, Milz nicht sicher palpabel, röntgenologisch leicht vergrößert; BSG 24/50, Temp. 37°C. Noch keine ausreichende Indikation für eine cytostatische Behandlung.

Wiederaufnahme des Pat. am 19.9.60; er fühlt sich jetzt allgemein schlechter, sieht blaß aus, seine Milz ist etwas größer geworden und überragt auch ohne Inspiration den linken Rippenbogen um 1 QF (Blutbilder vergl. Tabelle 2). BSG 12/32, Gewicht 78,2 kg, Temp. 36,6°C. Cytostatische Behandlung mit Myleran, die gut vertragen wird und zu einer Remission des leukämischen Blutbildes führt.

Hämogramme I

Datum	3/2	12/12	15/12	14/1	24/2	14/1	4/3	9/3	13/9	10/1	11/6	10	9/10	13/10
	1949	1951	1952	1953	1953	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1959	1959
Erythroci.M.	3,98		4,52	4,87	4,53	4,3	4,58	4,27	4,1-	4,45	4,54	4,9	3,74	
Hb in g%	12,2		12,8	13,5	13,2	13,5	14,1	14,0	13,2	14,4	13,5	14,1		
Reticulocyten	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Thromboc.i.Tsd.														134,6
Leukoc.i.Tsd.	5,9	6,8	4,0	4,3	4,3	5,7	4,8	4,0	4,5	6,0	23,0	21,9		
Neutr.Segmentk.	44	61	40	41	41	61	65	60	63	54	39	46		
Bas.Segmentk.	1	-	2	2	2	1	-	-	1	2	2	4		
Eos.Segmentk.	19	3	14	7	7	9	6	4	3	5	1	3		
Neutr.Stabk.	2	4	1	2	2	1	-	1	-	4	17	15		
Neutr.Metamyel.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	4		
Neutr.Myeloc.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2		
Promyelocyten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	8		
Lymphocyten	26	29	39	46	46	25	27	28	29	29	15	13		
Monocyten	8	3	4	2	2	3	2	7	5	6	12	5		

Beginn der
Benzolexposition

Hämogramme II

Datum	26/10	19/11	30/12	6/1	2/3	11/3	16/4	6/5	18/5	27/6	19/9	24/10
1959	1959	1959	1960	1960	1960	1960	1960	1960	1960	1960	1960	1960
Erythrocyt. i. M.	4,67	4,39	3,8	4,38	3,49	3,66	4,01	3,9	4,0	4,25	3,44	4,7
Hb in %	14,0	13,5	12,4	14,1	11,0	11,8	12,0	12,5	13,5	12,7	11,6	12,0
Reticuloc. i. %	-	-	-	-	-	-	-	31	27	30	36	-
Normoblasten	1	2	-	-	3	4	2	1	-	4	5	2
Makroblasten	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-
Thromboc. i. Tsd.	120,4	118,5	178,6	204,7	164,0	157,4	96,2	136,5	108,0	119,0	83,0	92,0
Leukoc. i. Tsd.	18,2	39,3	41,5	47,7	53,3	59,1	87,8	90,0	108,0	92,6	125,0	7,3
Neutr. Segmentk.	46	51	56	63	39	41	26	44	21	29	25	48
Bas. Segmentk.	2	-	7	2	4	1	-	4	3	9	4	4
Eos. Segmentk.	2	1	-	-	1	4	1	1	-	3	3	-
Neutr. Stabk.	7	14	4	9	14	11	31	18	17	14	12	13
Neutr. Metamyel.	6	8	-	2	10	8	8	15	13	10	23	-
Bas. Metamyeloc.	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutr. Myeloc.	8	14	9	4	10	11	21	4	12	14	24	-
Bas. Myeloc.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Promyelocyten	-	3	-	-	8	10	5	10	19	10	4	-
Myeloblasten	-	-	-	-	-	-	-	1	6	2	-	-
Lymphocyten	12	5	17	18	7	8	1	1	5	2	-	29
Monocyten	5	2	7	2	4	1	2	-	3	3	-	5
Jugendl. Monoc.	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Besonderheiten	-	-	-	-	-	-	-	APPC	APPC	AP	AP	APPC

A=Anisocytose; P=Poikilocytose; PC=Polychromasie

A propos de trois cas de leucémie myéloïde chronique provoqués
par le benzol

par MM J.Bousser et S.Tara, Paris

(Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail
et de Sécurité Sociale, Vol.12,4 P.399-404;1951)

Leukämien durch Benzolintoxikationen wurden von vielen anderen Autoren beschrieben, jedoch handelte es sich meist um akute oder subakute Formen. Aus diesem Grund berichten die Verff. von drei chronisch verlaufenen Fällen, wie sie nur selten auftreten sollen.

Es sei darauf hingewiesen, daß bei dem zweiten Patienten eine deutliche, wenn auch nicht ausgeprägte Leukocytose mit vereinzelt unreifen Zellen mindestens ein Jahr vor der Manifestation der Leukämie bestand; die Zahl der Leukocyten war auch schon vorher zeitweise an der oberen Grenze der Norm gewesen. Also war hier in der präleukämischen Phase eine mehr oder minder starke Leukocytose vorhanden, die das erste Zeichen der Erkrankung darstellte, wie sich retrospektiv feststellen ließ.- Ähnliche Verhältnisse lagen bei dem dritten Patienten vor, bei dem nach anfänglicher Leukopenie die Zahl der Leukocyten beständig zunahm. Rund 5 Jahre nach Arbeitsbeginn war die erste ausgeprägte Leukocytose mit 25.000 Zellen/cmm festzustellen, und weitere 6 Monate später bestand das typische Bild einer chronisch-myeloischen Leukämie.

Zur Frage der Benzolintoxikation stellten die Verff. die Behauptung auf, daß einzelne Menschen - so die beobachteten Patienten - inhaliertes Benzol nicht innerhalb kurzer Zeit eliminieren können, sondern daß es Wochen oder sogar Jahre hindurch in ihrem Blut und ihren Organen vorhanden sein kann; dies würde dann die lange Latenzzeit vom Zeitpunkt der letzten Benzoleinwirkung bis zum Ausbruch der Krankheit erklären, so wie dies bei dem ersten Patienten beobachtet werden konnte. Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten bei der Benzolelimination konnte nicht gegeben werden.

Fall 1

Der Patient war ein 68-jähr. Büroangestellter; er hatte 6 Jahre lang (1941-1947) als Laborangestellter gearbeitet und mußte hierbei Seide in Benzol waschen, ohne daß besondere Vorsichtsmaßnahmen vorhanden waren. Da Benzol in dem Betrieb als Lösungsmittel vielfach verwendet wurde, war der Patient täglich während der ganzen Arbeitszeit Benzoldämpfen ausgesetzt. Im Anschluß hieran war der Patient zwei Jahre lang (1947-1949) im Büro beschäftigt, so daß die Benzolexposition in dieser Zeit minimal war.

Im Januar 1949 klagte der Patient über Dyspnoe, Schwindel, Blässe und Abmagerung. Im April 1949 traten zusätzlich Schmerzen im Epigastrium auf, weshalb er den Arzt aufsuchte; die Klinikaufnahme erfolgte im Mai 1949. Bei der Untersuchung waren Milz und Leber 4 QF unter dem Rippenbogen zu tasten; der Magen zeigte röntgenologisch eine undeutliche Nische an der kleinen Krümmung und eine Erweiterung des Antrums. Das Blutbild war das einer myeloischen Leukämie und sah folgendermaßen aus (11.6.49):

Erythrocyten	1,93 Mill.
Leukocyten	148.000
Myeloblasten	1 %
Promyelocyten	2 %
Neutr. Myelocyten	27 %
Bas. Myelocyten	1 %
Metamyelocyten	19 %
Neutr. Polynucl.	40 %
Bas. Polynucl.	1 %
Eosin. Polynucl.	4 %
Lymphocyten	1 %
Monocyten	1 %
Erythroblasten	3 %

Der Patient erhielt monatlich Bluttransfusionen, die Milz wurde bestrahlt, jedoch ohne wesentlichen Einfluß auf den Tumor selbst. Das Blutbild besserte sich allerdings rasch:

Blutbild vom 2.9.1949:

Erythrocyten	3,54 Mill./cmm
Leukocyten	7.800
Neutr.Polynucl.	65 %
Bas.Polynucl.	4 %
Eosin.Polynucl.	5 %
Lymphocyten	26 %
Monocyten	6 %
Myelocyten	1 %

Um die Benzolintoxikation objektiv zu beweisen, wurden mehrere chemische Blutuntersuchungen vorgenommen. Im November 1949, also mehr als zwei Jahre nach dem Arbeitsplatzwechsel, wurden noch 295 Gamma% Benzol im Blut nachgewiesen, im März 1950 noch 222 Gamma%, im Oktober 1950 waren nur noch unbedeutende Spuren vorhanden. (An der Richtigkeit dieser Untersuchungsergebnisse muß aber gezweifelt werden!)

Im Mai 1950 stellte sich ein Rezidiv ein. Die Milz nahm ständig an Größe zu, die Leukocyten stiegen erneut an. Durch Röntgenbestrahlung wurde nur eine Teilremission erzielt, und im September 1950 wurde die Behandlung wegen eines vermuteten Milzinfarktes abgebrochen. Ein Myelogramm aus dieser Zeit zeigte eine intensive leukoblastische Infiltrierung in das Knochenmark. Vom Oktober 1950 an verschlechterte sich der Zustand des Patienten unaufhaltsam. Es trat eine Leukopenie von 1000-2000 Z./cmm ohne Neutropenie und mit kleinen Myelocyten auf. Am 3.12.1950 erfolgte der Exitus letalis.- Autopsisch wurde eine erhebliche Osteoporose in der Wirbelsäule, dem Kreuzbein, den Rippen, dem Humeruskopf und in der linken Clavicula festgestellt, die sich klinisch nicht bemerkbar gemacht hatte.

Fall 2

Der 29-jähr. Patient war seit dem 12.4.1946 als Spritzlackierer in einer Autofabrik tätig. Die Arbeiter wurden ständig ärztlich überwacht (vergl. Tabelle). Nach 2 1/2-jähr.Tätigkeit wurde bei dem Patienten eine leichte Leukocytose mit Auftreten von unreifen weißen Zellen festgestellt, aber der mehrmals vom Arzt angeforderte Arbeitsplatzwechsel wurde nicht vorgenommen.

Insgesamt ca. 3 1/2 Jahre nach Beginn der Tätigkeit konnte die Manifestation einer chronischen Myelose festgestellt werden; Benzol wurde im Blut nicht nachgewiesen.

Der Patient kam daraufhin in die Behandlung der Verff.. Bei der Klinikaufnahme war der Allgemeinzustand sehr gut. Die Milz war perkutorisch vergrößert, aber nicht sicher zu tasten. Unter dem Einfluß der Radiotherapie sanken die Leukocyten wieder auf 10.000/cmm ab und die abnormen Zellen verschwanden. Bis zur Veröffentlichung dieser Krankengeschichte (zum erstenmal am 19.2.1951 auf einer Tagung der Société de Médecine et d'Hygi  ne du Travail) hatte der Patient zwei Rezidive, die durch Röntgenbestrahlung beherrscht wurden. Bei einer Kontrolle des Arbeitsplatzes wurde festgestellt, daß der Benzolgehalt in der Luft 8,8 μ /l betrug, in unmittelbarer Nähe der Atemwege 17 μ /l.

Fall 3

Der 53-jähr. Patient war seit 1945 Spritzlackierer und stand ohne jeglichen Schutz an seinem Arbeitsplatz. Wie aus der unten wiedergegebenen Tabelle ersichtlich ist, trat im Juli 1950 eine deutliche Leukocytose auf, ohne daß der Patient subjektive Beschwerden   u  berte. Obwohl ca. 3 1/2 Monate danach die Leukocytenwerte weiter angestiegen waren und außerdem die ersten unreifen weißen Elemente auftraten, wurde kein Arbeitsplatzwechsel vorgenommen. Als der Patient am 6.1.1951 wegen Müdigkeit, Anorexie, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Epistaxis und unklarer bronchialer Beschwerden mit Husten und Auswurf zum erstenmal in die Behandlung der Verff. kam, hatte sich die chronisch-myeloische Leukämie bereits manifestiert.

Bei der Untersuchung am 6.1.1951 war der Allgemeinzustand noch einigermaßen zufriedenstellend. Es waren Zeichen einer chronischen Bronchitis vorhanden; die Leber war 3 QF unterhalb des Rippenbogens tastbar, die Milz erschien nicht vergrößert. Sonst waren keine besonderen Befunde erhoben worden, Blutbild vergl. Tabelle! Der Benzolgehalt des Blutes (Methode nach TRUFFERT mit Dimethylaethylketon) betrug 200 μ %, 8 Tage danach 130 μ %. Das Myelogramm vom 15.1.1951 sah folgendermaßen aus:

Myelogramm

Neutr.Polynucl.	36 %
Eosin.Polynucl.	1 %
Neutr.Metamyeloc.	18,5 %
Eosin.Metamyeloc.	0,5 %
Neutr.Myelocyten	33 %
Eosin.Myelocyten	3 %
Promyelocyten	2 %
Myeloblasten	3,5 %
Lymphocyten	1 %
Hämohistioblasten	1,5 %
Kernhaltige Rote	9,5 % der Leukocyten, davon
Proerythrobl.	0,5 %
Bas.Erythrobl.	2,5 %
Eos.Erythrobl.	3 %
Polychr.Erythrobl.	3,5 %

Der Patient wurde nicht stationär aufgenommen, sondern nur klinisch überwacht.

Im Anschluß an diese Berichte geben die Verff. zwei Fälle von VAN SCHOONHOVEN VAN BEURDEN und von DULONG DE ROSNAY wieder, die in ihrem Verlauf ihren eigenen beiden letzten Fällen gleichen

Abschließend weisen sie auf die Bedeutung einer Leukocytose hin, die über längere Zeit bestehenbleibt und nicht durch einen Infekt erklärt werden kann. Die Verff. betonen, daß eine solche Leukocytose in vielen Fällen als erstes Zeichen einer Leukämie anzusehen ist, und daß die Patienten dementsprechend beobachtet und behandelt werden müssen. In Bezug zu ihrer Veröffentlichung erheben sie die Forderung, daß bei einer Leukocytenzahl von mehr als 10.000/cmm unbedingt ein Arbeitsplatzwechsel der durch Benzol gefährdeten Personen vorgenommen werden muß, besonders dann, wenn das Differentialblutbild von der Norm abweicht.

Hämogramme Fall II

Datum	17/10	6/2	29/5	2/12	3/3	10/6	21/9	28/9	8/11	23/3	8/7	3/11
	1946	1947	1947	1947	1948	1948	1948	1948	1948	1949	1949	1949
Erythroci.M.	4,98	4,96	4,77	4,91	4,78	4,52	4,755	4,625	4,76	4,78	4,24	3,66
Kernhalt.Rote	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	2,5
Leukoc.i.Tsd.	8,4	10,0	8,0	12,3	5,9	7,7	16,2	13,2	11,4	9,0	14,8	94,9
Neutr.Segmentk.	59	61	57	60	57,5	65	56,5	40	52	53	57,5	52,5
Bas.Segmentk.	2	4	-	3	4	2	0,5	3	-	-	3,5	2,5
Eos.Segmentk.	5	3	3	2	4	3	0,5	4	4	1	1,5	-
Neutr.Metamyel.	-	-	-	-	1	-	3,5	-	1	-	2,5	3
Bas.Metamyeloc.	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Eos.Metamyeloc.	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-
Neutr.Myeloc.	-	-	-	-	-	-	-	10	8	5	6	26,5
Bas.Myeloc.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	7
Promyelocyten	-	-	-	-	-	-	3	2	-	-	0,5	2
Lymphocyten	27	16	11	17	9,5	14	18	14	23	12	25	2,5
Monocyten	6	9	12	12	7	4	4	5	3	14	1,5	2,5
Mittl.Monoc.	11	7	17	6	17	12	14	16	9	15	-	-

Hämogramme Fall III

Datum	31/1 1949	19/5 1949	26/9 1949	26/1 1950	29/7 1950	8/11 1950	20/11 1950	6/1 1951
Erythrocyt. i. Mill.	3,92	4,1	4,14	4,2	4,73	3,7	4,31	4,15
Hb in %	90	95	95	95	95	80	90	
Leukoc. i. Tsd.	3,0	6,4	6,6	10,8	25,0	33,0	31,4	75,0
Neutr. Segmentk.	48	70	72	78	56	63	70	64
Bas. Segmentk.	2	-	4	2	5	2	1	2
Eos. Segmentk.	1	-	-	-	1	2	3	2
Lymphocyten	38	23	20	13	37	25	23	4
Monocyten	11	7	4	7	1	8	3	-
Metamyelocyten	-	-	-	-	-	-	-	15
Myelocyten	-	-	-	-	-	-	-	11
Promyelocyten	-	-	-	-	-	-	-	2

Über einen Fall von Polycythaemia vera, welche in eine myeloische Leukämie überging.

Von Prof.Dr.L.Polak Daniels und Dr.F.S.P.v.Buchem

(Klin.Wochenschrift, 7. Jahrgang, Nr.3,1928; S.121-123)

Krankengeschichte:

"C.L.E., 43 Jahre, Bahnofsbeamter, kam am 3.10.1923 in die Klinik. Er hatte 2 1/2 Monate vorher plötzlich heftige Schmerzen im linken Hypochondrium bekommen, welche ungefähr 36 Stunden dauerten. Am 2. Tag dieses Anfalls trat Erbrechen ein. Seitdem sollte er abgemagert sein; sonst hatte er keine Beschwerden. Vor 5 Jahren hatte er 5 Tage lang blutige Diarrhöen gehabt. Im übrigen war er immer ganz gesund gewesen.

Die F.A. ist ohne Besonderheiten.

Befund:

Das Gesicht ist hoch- bis blaurot, ebenso Hände und Lippen. Die Skleren sind stark injiziert, die Conjunktiven hellrot; Puls normal, Blutdruck 115/80 mm Hg. Zunge etwas belegt; Herz normal; dorsal über der linken Lunge ist der Perkussionsschall etwas kürzer, und es lassen sich crepitierende und mittelblasige RG's hören.

Milz und Leber sind vergrößert und sehr fest; erstere reicht bis etwa eine Handbreite, letztere bis ungefähr 1 cm unter das Hypochondrium. An der linken Seite ist eine Varicocele vorhanden. Der Urin enthält kein Eiweiß, keinen Zucker und keine Gallenfarbstoffe, aber etwas zuviel Urobilin. Das spez. Gewicht ist 1016. Die Temperatur ist normal.

Die Resultate der Blutuntersuchungen sind in der Tabelle am Schluß dieser Krankengeschichte wiedergegeben.

Es war unmöglich, brauchbare Ausstrichpräparate zu erhalten, da die Viscosität des Blutes zu groß war. Das Blut wurde daher mit einer Citratlösung vermischt. Der Bilirubin-gehalt des Blutes war $1,6 \times 1/200000$ (Hijmans V.D.Bergh), der Cholesteringehalt 17g.p.L. (170 mg%), der Brechungsindex 1,3522, das spezifische Gewicht 1069,5 (Hammerschlag). Es ist nicht gelungen, eine quantitative Blutuntersuchung zu machen. Der Widerstand der roten Blutkörperchen war (nach Brinkmann) normal.

Die Luesreaktion und die Weinberg'sche Reaktion auf Echinokokken waren negativ. Vom 19.-31.10.1923 wurden bei dem Patienten nacheinander die einzelnen Knochen bestrahlt. Es wurden täglich 6 H auf 24-48 cm mit einem Filter von 0,5 mm Kupfer oder 0,4 mm Zink verabreicht. 30 Tage, nachdem der Patient in die Klinik aufgenommen worden war, wurde er wieder entlassen."

Am 6.7.1925 kam er in die Klinik zurück, da sich die Schmerzanfälle, wenn auch nicht in so starkem Maße, wiederholt hatten; das Körpergewicht hatte sich nicht geändert. Im Gegensatz zu früher bestand eine geringe Druckempfindlichkeit über dem Sternum. Die Milz hatte sich nicht vergrößert. Es wurde eine geringe Albuminurie beobachtet. Der Bilirubingehalt betrug $0,5 \times 1/200.000$ (H.van den Bergh), der Brechungsindex 1,3483. Die Resistenz der roten Blutkörperchen (nach Brinkmann) hatte für die unausgewaschenen Zellen etwas ab-, für die gereinigten etwas zugenommen. In hypotoner Kochsalzlösung zeigte sich eine gesteigerte Anfangshämolyse und eine normale Totalhämolyse der Erythrocyten.

Damals wurden leukämische Abweichungen im Blut beobachtet (siehe Tabelle 1). Vom 15.-30.7.1925 wurde der Patient wiederum bestrahlt; am 19.9. und am 15.10.1925 war der Allgemeinzustand objektiv und subjektiv gut.

Am 12.2.1926 machte die Vermehrung der Leukocyten eine dritte Aufnahme in die Klinik nötig. Beschwerden hatte der Patient nicht. Man konnte deutlich ein perisplenitisches Reiben hören; die Körpertemperatur lag bei 38°C . Am 13., 15. und 16.2.26 wurde der Patient erneut bestrahlt. Da hierauf Erbrechen und eine starke Temperaturerhöhung folgten, brach man die Behandlung ab. Die Schmerzen in der Milzgegend nahmen zu, der Appetit wurde schlechter. Am 21.2.1926 starb der Patient plötzlich.

Obduktionsbefund:

"Im Peritoneum sind zahlreiche punktförmige Blutungen vorhanden; in der Bauchhöhle ist eine Spur klarer rotgefärbter Flüssigkeit zu sehen. Die Milz ist vergrößert und fest mit ihrer Umgebung verwachsen. Im Mesenterium, am Milzhilus und an der Flexura lienalis zeigen sich kleinere geschwollene Lymphdrüsen.

Auf dem Pericard sind mehrere stecknadelkopfgroße Blutungen. Die linke Pleura ist stellenweise verdickt und verwachsen. Hier und da zeigt sich etwas Emphysem. Der Herzmuskel ist hypertrophisch und etwas braun gefärbt. Die Intima der Art. coronaria ist ebenfalls etwas verdickt. Die Milz ist vergrößert, wiegt 3580 gr und ist völlig mit ihrer Umgebung verwachsen. Die Schnittfläche der Milz ist durch Blutungen dunkelrot gefärbt und etwas gefleckt. Die Trabekel und Follikel sind nicht zu sehen. Das Knochenmark des Femurs zeigt pyoides, d.h.graugefärbtes, leicht abwischbares Mark. Die Axillardrüsen und die Inguinaldrüsen sind nicht geschwollen. Der rechte Testis ist atrophisch. Im Fundus oculi sind kleine Blutungen. In dem linken Frontallappen des Gehirns ist eine hühnereigroße Blutung, die in den linken Ventrikel durchgebrochen ist.

Mikroskopischer Befund:

In der Milz sind nekrotische Stellen und viel Eisen-Pigment. Die Follikelzeichnung ist deutlich. Das Gewebe läßt sich nicht gut färben. Es sind darin viele große Zellen zu sehen, die nicht näher gedeutet werden können, jedoch viel Ähnlichkeit mit Myelocyten zeigen. In Samenrüsen, Schilddrüse und Herz zeigen sich viele myeloische Herde. In der Chorioidea beider Augen sind Anhäufungen von Myelocyten. Das Knochenmark besteht ganz und gar aus myeloischen Zellen mit einigen Erythrocyten. Im Zwerchfell sind myeloische Herde. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet: Myelosis leucaemia, Hyperplasia lienalis, Hyperplasia medullae ossis griseae, Haemorrhagia cerebri."

Im Anschluß an diesen Bericht erörtert der Autor noch ähnliche in der Literatur beschriebene Fälle, wobei er keine absolute Parallelität feststellen kann, und weshalb auch hier nicht näher auf sie eingegangen werden soll.

Hämogramme

Datum	3/10 1923	8/10 1923	27/10 1923	16/11 1923	17/7 1925	21/7 1925	27/7 1925	3/8 1925	19/9 1925	5/11 1925	15/1 1926	13/2 1926	15/2 1926	16/2 1926	19/2 1926
Erythrocyt. i. M.	8,24	8,6	7,54	7,6	3,2	3,52	3,0		4,7	4,02	4,07	4,3			4,12
Hb in %	118	115	110	110	51	55	45		77	70	50	72			75
Leukoc. i. Tsd.	19,7	21,6	21,5	8,2	164,0	225,0	109,4	58,0	15,0	152,0	103,0	137,0	120,0	115,0	90,0
Neutr. Segmentk.	93				56		72			70	+	32			
Eos. Segmentk.	1				2/3		1	1 2/3		-	+	1			
Bas. Segmentk.	-				2/3		2/3	2/3		-	+	5			
Neutr. Myeloc.	-				39		19	1 2/3		4	+	25			
Eos. Myeloc.	-				2/3		-	-		-	-	3			
Bas. Myeloc.	-				1		-	-		-	+	9			
Myeloblasten	-				1		1 1/3	3 2/3		2	-	12			
Übergangsf.	-				-		1 2/3	6		10	-	-			
Normoblasten	-				2/3		-	-		-	4	2			
Lymphocyten	-				1		4 1/3	13		14		9			
Türk' Zellen	5											4			

Bestrahlungen:

19.-27.10.1923 8x
 15.-17.7.1925 3x
 21.+22.7.1925
 13.-16.2.1926 3x

Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Leukämie und
Polycythämie
von Dr. A. Hörstrup, Münster i. Westf.
(Folia Haematologica, Bd. 39, S. 178-195; 1930)

Seiner eigenen kasuistischen Mitteilung schickt der Verf. einen Hinweis auf verschiedene Literatur voraus, in der Fälle von Polycythämie bzw. Polyglobulie in Verbindung mit Leukocytosen und echten Leukämien wiedergegeben wurden.

Krankengeschichte:

Es handelt sich um eine 48-jährige Landwirtsfrau A.B., die am 8.9.27 von der Universitäts-Frauenklinik Münster i.W., wo sie sich wegen Verdachtes auf ein Unterleibsleiden befand, in die Medizinische Klinik verlegt wurde. Der Vater der Pat. starb mit 50 Jahren an Lungen-Tbc, sonst ist die Familienanamnese völlig leer. Die Eigenanamnese enthält ebenfalls keine Besonderheiten; die Pat. befand sich z.Zt. der Aufnahme in der Menopause, von einer Behandlung in der Frauenklinik wird nichts berichtet.

Spezielle Anamnese: Im Mai 1927 bemerkte die Pat. bds. Schwellungen in den Leistenbeugen, bald darauf auch in den Achselhöhlen. Im Sommer entwickelte sich ein Hautausschlag am Körper und im Gesicht. Seitdem hat sich das Befinden verschlechtert. Der Appetit ließ nach, und es trat zunehmende Kraftlosigkeit ein, dazu kamen Kopfschmerzen und große Müdigkeit. Nach Aussage des Ehemannes hat seine Frau immer eine auffallend rote Gesichtsfarbe gehabt, ebenso 2 Brüder von ihr.

Befund:

"Grazil gebaute Frau in sehr dürrtigem Ernährungszustand; Größe 155 cm, Gewicht 50,9 kg. Die Wangen zeigen auffallend starke Erweiterung der Kapillaren, wodurch das Gesicht ein feurig-rotes Aussehen mit deutlich cyanotischem Schimmer erhält; an der Wangenhaut sind kleine flächenhafte, scharf abgegrenzte Infiltrate von graubläulichem Aussehen. Die Haut der Augenlider ist mit kleinen weißen Schüppchen bedeckt. Die Schleimhäute sind stark durchblutet, vermehrte Gefäßinjektion der Skleren; die Augen sind im übrigen ohne krankhaften Befund.

Am ZNS kein pathologischer Befund außer aufgehobenem Bauchdeckenreflex. Mund- und Rachenraum soweit o.B. Beiderseits hinter dem Musc.sternocleidomastoideus eine größere Anzahl von etwa erbsen- bis haselnußgroßen, nicht sehr derben Drüsen; keine Nackendrüsen. Herz und Lunge zeigen keine besonderen Befunde. Periphere Arterien leicht verhärtet und geschlängelt. Der Blutdruck beträgt 130/90 mm Hg. Der Leib ist nicht aufgetrieben, leicht gespannt; keine Druckempfindlichkeit. Der Leberrand ist 1 QF unter dem Rippenbogen zu fühlen. Die Milz ist wegen der Anspannung der Bauchdecken nicht deutlich zu tasten, reicht aber perkut. gut 2 QF unter den Rippenbogen. In den Leistenbeugen sind die Drüsen vermehrt und geschwollen, in der linken ist ein etwa kleinapfelgroßes Drüsenpaket. In beiden Achselhöhlen sind ca. haselnußgroße Drüsen zu tasten. An den Muskeln und Gelenken kein krankhafter Befund. Die Haut der Hände und des unteren Drittels beider Unterarme ist blaurot gefärbt, zeigt unregelmäßig große Infiltrate und eine im ganzen leicht schillernde Oberfläche; an den Füßen und den Knöcheln findet sich zusätzlich eine größere Anzahl von punkt- und flächenhaft unterlaufenen Stellen. An den Oberarmen, am Rumpf und besonders an den Oberschenkeln finden sich in größerer Anzahl scharf umschriebene, das Niveau der Haut leicht überragende Infiltrate, die sich derb anfühlen und einen deutlichen bläulichen Schimmer haben. Urinstatus o.B. BSG 1 mm n.W. Eiweißgehalt des Blutes 5,05 g%, Blutzucker 90 mg%."Blutuntersuchungen vergl. Tabelle.

Die Therapie bestand in Röntgenbestrahlung. Bestrahlt wurden die linke Leiste, die Milz von vorne und hinten mit je 30% der H.E.D. bei 180 K.V., 30 cm F.H. und 0,5 mm Cu-Filterung. Das Verhalten des Blutbildes ist aus der Tabelle ersichtlich. Nach der 3. Bestrahlung stellte sich eine auffallende klinische Verschlimmerung ein. Die Temperatur stieg auf 38°C, der Puls lag bei 120/min, die Atmung war erschwert. Über beiden Lungen fanden sich ventral und dorsal neben vereinzelt Giemen zahlreiche mittel- bis grobblasige RG's. Eine Infiltration der Lungen war nicht nachweisbar. Der Auswurf war auffällig zäh-eitrig mit zahlreichen ausgesprochen fibrinösen Ausgüssen der Alveolen und der kleinen Bronchien. Tuberkelbazillen waren nicht nachweisbar, ebenso keine eosinophilen Leukocyten. Im

histologischen Schnittpräparat fand sich reichlich Fibrin (Bronchitis fibrinosa). Gleichzeitig mit dem Auftreten der Bronchitis stellte sich eine hochgradige entzündliche Rötung und Schwellung an den Lippen, an der Zungenspitze und im Rachen ein. Die Mandeln waren stark gerötet und geschwollen, ebenso das Zahnfleisch. An letzterem und an den Lippen kam es zu skorbutähnlichen Schleimhautblutungen. Am ganzen Körper, bes. am Rumpf, traten zahlreiche Petechien und Ekchymosen auf. Die im Urinsediment nachweisbaren zahlreichen Erythrocyten deuteten auf erfolgte Blutungen in den Nieren oder in den ableitenden Harnwegen hin.

Mit Rücksicht auf die bedrohlichen Erscheinungen wurde von weiteren Bestrahlungen abgesehen. Der Zustand besserte sich unter Herzexcitantien, Inhalation und sorgfältiger Mundpflege langsam. Die Bronchitis erwies sich als sehr hartnäckig.

Kulturell fanden sich in dem zähen Auswurf, in den Abstrichen der Bindehäute und der Tonsillen Staphylokokken, in den Abstrichen der Hautrhagaden und der Drüsenexstirpationsstelle der linken Leiste auch *Bacillus faecalis alkaligenes*. Röntgenbefund der Lunge: Der Hilus erweist sich beiderseits als beträchtlich verstärkt mit mehreren z.T. verkalkten Herden. Im Mittelfeld rechts weiche, flächenhafte Trübungen von etwa Bohnengröße. Die Lungen sind im übrigen gut lufthaltig. Der Herzschatten ist nach links leicht verbreitert, ebenso die Aorta. Nach 14 Tagen war das Fieber abgeklungen und der Bronchialkatarrh wesentlich zurückgegangen. Auch die Schleimhauterscheinungen besserten sich, wodurch die Nahrungsaufnahme wesentlich erleichtert wurde.

Am 17.10.27 verschlimmerte sich der Zustand wieder. Vor allem schollen Lippen und Zahnfleisch wieder stark an und zeigten dicke serös-hämorrhagische Beläge. Im Blutbild war ein erheblicher Sturz der Leukocyten festzustellen. Von diesem Zeitpunkt an sind die Veränderungen des Hämogramms als unwesentlich zu betrachten, wenn man von einem weiteren geringen Rückgang des Hb-Gehaltes und der Erythrocyten absieht. Der Kräftezustand verringerte sich jedoch weiterhin von Tag zu Tag. Die Hauterscheinungen nahmen besonders an den Händen und Füßen zu. Letztere schollen erheblich an, die Haut fühlte sich

derb infiltriert an und war von borkigen Belägen und serös-hämorrhagischen Krusten bedeckt. Starke Veränderungen zeigten auch die Nägel, die auffallend stark gewölbt, sehr brüchig und gelockert waren. Während an Händen und Füßen die Hauterscheinungen zugenommen hatten, nahmen die tumorartigen, isolierten Infiltrate im Gebiet der Oberarme, des Rumpfes und der Oberschenkel an Größe und Ausdehnung deutlich ab. Die histologische Untersuchung eines solchen Infiltrates aus dem linken Oberschenkel wurde folgendermaßen beurteilt: "Bei der Spärlichkeit der Oxydase-positiven Zellen und insbesondere bei dem absoluten Fehlen extravasculärer Oxydase-positiver tumorhafter Infiltrationsherde ist die leukämische Genese der Hauteffloreszenzen auszuschließen. Das histologische Bild ist im Prinzip das eines Ekzema psoriasiforme (Darier), dessen klinisches Bild mit der Dermatose der Patientin übereinstimmt. Ob die Leukämie als auslösende Ursache des Ekzematoïdes anzusehen ist, läßt sich nicht entscheiden."

Weiterer Krankheitsverlauf:

Nach vorübergehender Besserung und leidlichem Wohlbefinden erfolgte gegen Mitte Nov. eine erneute Verschlimmerung, die sich äußerte in sehr starker Anschwellung der Lippen und des Zahnfleisches mit ausgesprochener Blutungsneigung, ferner in Verdauungsstörungen. Wenige Tage später weiter Verschlimmerung. Die Temperatur stieg an mehreren Tagen bis auf 39-40°C, Es bestand große Atemnot; die Expectoration unterblieb fast völlig. Es fand sich eine deutliche Infiltration beider Unterlappen. Unter zunehmender Herzschwäche erfolgte am 3.12.1927 der Exitus letalis.

Datum	Hämogramme										Monocyten		
	Erythrocyt. i. Mill.	Hb i. %	Färbe- Index	Normo- blasten	Polychrom.	Leukocyten i. Tsd.	Segment- kernige	Basophile	Eosinoph.	Stabkern.		Fromyeloc.	Myeloc- blasten
29. 8. 27	7,38	105	0,76	-	+	83,2	38,5	-	10	16,5	26	3	4
9. 9. 27	6,94	105	0,76	-	+	96,0	28,5	-	13,5	19	29,5	3,5	4,5
12. 9. 27	4,4	90	1,0	-	+	140,0	23	2	7	6	52	8	2
15. 9. 27	4,2	88	1,04	-	+	70,0	48	1	12	7	14	11	4
20. 9. 27	4,3	90	1,05	-	+	60,0	36	-	26	3	19	13	3
23. 9. 27	4,5	93	1,02	-	+	34,0	55	-	11	5	20	12	1
26. 9. 27	4,43	100	1,15	-	+	43,6	55	-	22	4	2	6	3
29. 9. 27	5,69	83	0,74	-	+	43,8	57	-	11	8	12	-	3
3. 10. 27	4,54	75	0,83	-	+	35,3	65,5	-	5,5	4	11	0,25	4,5
6. 10. 27	5,28	83	0,8	-	+	32,0	64	-	5	6	14	5	5
11. 10. 27	4,93	77	0,85	-	+	19,4	73,5	-	4	8,5	7	-	6
14. 10. 27	4,31	68	0,85	-	+	20,4	78	-	1	5	3	-	1
18. 10. 27	4,34	74	0,86	-	+	23,7	71	1	3	8	7	-	10
24. 10. 27	4,39	71	0,82	-	+	10,1	78	-	11	8	6	-	5
28. 10. 27	4,19	68	0,8	-	+	12,4	61	-	22	2	8	-	3
3. 11. 27	4,24	68	0,8	-	+	11,7	72	-	14	4	7	-	3
7. 11. 27	3,88	67	0,8	1	+	13,0	83	-	10	2	5	-	2
11. 11. 27	3,93	68	0,87	1	+	7,8	70	1	14	3	6	-	5
15. 11. 27	4,22	65	0,8	-	+	10,2	72	2	12	10	4	-	6
19. 11. 27	4,3	64	0,74	-	+	10,9	65	1	12	3	5	-	4
24. 11. 27	4,1	62	0,7	3	+	9,7	59	2	15	12	3	-	7
29. 11. 27	3,87	60	0,8	-	+	10,4	62	-	17	9	3	-	7
1. 12. 27	3,41	57	0,8	-	+	9,3	61	1	15	9	7	-	4

Bestrahlungen:	10. 9. 27: Linke Leiste 30% H.E.D. / K.V. 180 / F.H. 30ccm / Filter 0,5 Cu
	14. 9. 27: Milz von vorne
	16. 9. 27: Milz von hinten

Bestrahlungen: 10.9.27: Linke Leiste 30% H.E.D./K.V. 180/F.H. 30ccm/Filter 0,5 Cu

14.9.27: Milz von vorne dto.

16.9.27: Milz von hinten dto.

Sektionsbefund:

Die Leber überragt den Rippenbogen um 3 QF. Bei Lösung der Pleuraverwachsungen entleert sich aus der rechten Lunge zähflüssiger gelbgrüner Eiter. Im Pericard befinden sich 110 ccm einer hellgelben bis bräunlichen klaren, serösen Flüssigkeit.

Organbefunde:

Herz: auf dem Epicard, besonders im Sulcus coronarius, befinden sich graurötliche, glänzende, gallertartige Massen; makroskopisch sonst kein auffallender Befund; histologisch erkennt man einen Herzwandthrombus in beginnender Organisation mit Hämosiderin-Ablagerung im Muskel, ferner Ablagerung von braunem Pigment an den Polen der Kerne in den Herzmuskelfasern (Braune Atrophie).

Lunge: die linke Lunge zeigt in dem sonst dunkelroten Unterlappen mehrere linsengroße graugelbe Herde. In den Bronchien befinden sich zähflüssige, gelbliche, eiterähnliche Massen. Die Hilusdrüsen sind bohngroß, derb und schwarz.- Im größten Teil des Ober- und Unterlappens ist die rechte Lunge weich und knisternd; im unteren Teil des Oberlappens ist sie von derber Konsistenz, auch im Unterlappen finden sich einige derbere Stellen. Aus dem Hauptbronchus entleert sich dicke, gelbe eitrig-flüssige Flüssigkeit. Auf der Schnittfläche, in dem Bereich des Oberlappens, erkennt man 2 etwa kirschgroße, mit deutlicher heller Wandung ausgestattete Höhlen, in denen zähe, eiterähnliche Massen vorhanden sind. Im Unterlappen sind zahlreiche bohngroße, derbe graurötliche Herde. Die Schleimhaut der Bronchien ist intensiv rot und z.T. sogar dunkelrot verfärbt. Die Hilusdrüsen sind bohngroß, derb und schwarz. Histologisch erkennt man das typische Bild einer Bronchopneumonie mit vorwiegend polymorphkernigen Leukocyten in den Alveolen; außerdem findet man eine eitrig-chronische Bronchitis.

Längs der Trachea sind einige bohngroße gelbe oder graurötliche Lymphknoten mit gleichmäßig blaßgelber Farbe vorhanden. Im Brustraum sowie im Rachen- und Mundbereich ist sonst kein auffälliger Befund zu erheben.

Milz: Die Milz ist von derber Konsistenz, Größe 13:9:9,5 cm; am Hilus findet sich eine kirschgroße Nebmilz. Im histologischen

Schnittpräparat erkennt man eine stark ausgeprägte Fibrose mit weitgehendem Follikelschwund; nur vereinzelt sind myeloische Herde zu finden; daneben besteht eine deutliche Hämosiderose; keine Zeichen für eine verstärkte Erythropoese.

Leber: in den Leberzellen ist braunes Pigment abgelagert (braune Atrophie), Berliner-Blau-Reaktion negativ; daneben finden sich nur wenige intracapilläre myeloische Herde; keine Verfettung, keine Veränderungen im Interstitium.

Magen-Darm: keine Defekte, keine Narben, keine Schwellung des lymphatischen Apparates.

Lymphdrüsen: die Lymphdrüsen des Mesenteriums sind nicht vergrößert oder sonstwie verändert. Unterhalb des rechten Leistenbandes findet sich ein großes Paket derber Lymphknoten. Die einzelnen Knoten erreichen die Größe einer Nalnuß, auf der Schnittfläche sind sie blaß bis graurötlich. Unterhalb des linken Leistenbandes befindet sich ein gleichbeschaffenes, nur noch etwas umfangreicheres Drüsenpaket; auf der Schnittfläche zeigen die Lymphknoten ein blasses, graurötliches Aussehen mit vereinzelt gelblichen Herachen. Längs der Aorta befindet sich ein großes Paket derber grauroter Lymphknoten. Im histologischen Bild ist die Struktur völlig verwischt; es findet sich ein dichtes myeloisches Gewebe mit Myeloblasten, Myelocyten und Leukocyten.

Pancreas: ohne bes. Befund

Nieren: am oberen Pol der linken Niere befindet sich eine walnußgroße, mit klarer, seröser Flüssigkeit gefüllte Hohle. Am Grund befindet sich eine Öffnung zum Nierenbecken hin. Die ganze Nierenoberfläche ist übersät mit sehr zahlreichen, stecknadelkopf- bis linsengroßen, graugelolichen, derben Knötchen. Vereinzelt bilden diese Veränderungen deutliche kleine Herde, in deren Bereich das Nierengewebe eine rote Färbung angenommen hat. Die nicht verbreiterte rötliche Rinde ist überall deutlich von den Markkegeln abzugrenzen. Im Bereich der Rinde und im Mark finden sich zahlreiche graugelbe rundliche Herdchen.- Die rechte Niere, die Ureteren und die Harnblase zeigen keine pathologischen Veränderungen.- Im histologischen Bild erkennt man links eine schwere aufsteigende eitrige Pyelonephritis mit beginnender Abszeßbildung.

Uterus myomatosus; die Ovarien zeigen altersentsprechende Veränderungen.

Die Wirbelsäule zeigt keine Knochenveränderungen. Das Knochenmark des rechten Femurs ist in seiner ganzen Ausdehnung gleichmäßig dunkelrötlich und von dickbreiiger Konsistenz.

Schädel: normaler Befund.

Knochenmark: teilweise Fettmark, teilweise Umwandlung in rotes Mark mit zahlreichen myeloischen Herden, neutrophilen und bes. eosinophilen Myelocyten, ferner Myeloblasten. Oxydase-Reaktion positiv; außerdem findet man kernhaltige rote Blutkörperchen.

Haut: in der Haut findet man unspezifische Infiltrate aus Lymphocyten, Histiocyten und Plasmazellen; es sind keine myeloischen Herde zu finden; außerdem besteht eine Hyperkeratose.

Beurteilung:

Der Verf. glaubt, daß bei dieser Patientin zunächst eine nicht sehr starke Polyglobulie seit unbekannter Zeit vorgelegen hat, die dann in eine myeloische Leukämie überging, wie aus den weiteren Untersuchungen und dem Sektionsbefund hervorgeht. Die schlechte Verträglichkeit der Röntgenbestrahlungen erklärt der Verf. damit, daß die chronische Form der Myelose in die akute übergegangen sei, bei der auch nach Ansicht anderer Autoren eine Bestrahlungstherapie häufig Verschlechterung bringe.

Wörtlich schreibt der Verf. zu diesem Thema folgendes:

"Unser Krankheitsfall bedeutet eine weitere Bereicherung der Kasuistik über Beziehungen zwischen Polyglobulie und Leukämie. Bei Betrachtung der Histogenese sind diese eigentlich naheliegend. Pathologisch-anatomisch liegt beiden Erkrankungen neben den Veränderungen des übrigen blutbildenden Systems eine Erkrankung des Knochenmarks zugrunde, die darin besteht, daß bei der Polyglobulie der erythroblastische, bei der Leukämie der leukoblastische Anteil des Markparenchyms eine Hyperplasie und Hyperfunktion aufweist. Das Auftreten von unreifen weißen Zellformen bei der Polyglobulie einerseits, von unreifen roten bei der Leukämie andererseits weist darauf hin, daß bei Schädigung des einen Markanteils in der Regel auch eine solche des anderen Teiles vorliegt. MORAWITZ und REHN sprechen von innigen Wechselbeziehungen zwischen den Blutbildungsstätten

der roten und der weißen Blutkörperchen. Insbesondere bei der Polyglobulie kann das Auftreten von entdifferenzierten Leuko-
cyten so erheblich sein, daß es schwer ist, das Krankheitsbild
gegen die Leukämie abzugrenzen. In Anbetracht dieser bisweilen
sicher vorhandenen Verschmelzung erhebt sich die Frage, ob wir
es mit selbständigen Krankheitsbildern der Polyglobulie und
der Leukämie zu tun haben. Nach HIRSCHFELD geht die Ansicht
neuerer Autoren (1930!) dahin, daß die Polyglobulie auf einer
primären Wucherung des erythroblastischen Anteils der hämato-
poetischen Organe beruhe, anscheinend ein selbständiges Krank-
heitsbild darstelle und als eine Parallelerkrankung der Leuk-
ämie aufzufassen sei."

Übergang einer perniziösen Anämie in eine myeloische Leukämie

F.H.Schulz und W.Porstmann

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig

(Folia Haematologica, Bd.73, 14-22;1956)

Die Verff. weisen auf einen Fall hin, bei dem eine myeloische Leukämie einer echten Perniciosa folgte, obwohl HEILMEYER den Übergang eines Morbus Biermer in eine myeloische Leukämie ablehnt und solche Fälle selbst als "megaloblastische Initialphase einer akuten Erythroleukämie" beschrieben hat.

Wiedergabe der Krankengeschichte:

Die 65-jähr. Patientin begab sich im September 1950 wegen einer seit Jahren bekannten Cholelithiasis in chirurgische Behandlung. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde eine komplikationslos verlaufene Cholecystektomie durchgeführt. Ein Abszeß am linken Oberschenkel heilte nach Incision ebenfalls schnell ab. Im Januar 1951 wurde die Patientin aus stationärer Behandlung entlassen; seitdem hatte sie sich nicht mehr völlig erholt. Im rechten Oberbauch traten ziehende Schmerzen auf, die als Adhäsionsbeschwerden nach der Cholecystektomie gedeutet wurden. Es stellte sich eine zunehmende Blässe ein, verbunden mit Schwindel und Augenflimmern. Im September 1951 erfolgte die Einweisung in die Medizinische Klinik wegen unklarer Anämie.

Bei der Aufnahme fanden die Verff. eine äußerst blass Patientin mit strohgelbem Hautkolorit. Die Zunge zeigte eine deutliche Papillenatrophie. Über der Herzspitze bestand ein leises Systolikum; der Blutdruck betrug 125/55 mm Hg. Die Leber stieß eben am Rippenbogen an, die Milz war nicht zu tasten. Es bestanden keine Unterschenkelöedeme; das ZNS zeigte keinen auffälligen Befund.

Blutbild am 11.9.1951:

Erythrocyten	0,91 Mill.	
Hb	26 %	
F.I.	1,44	
Leukocyten	1.800	-1-1-113/4914215

Es bestand eine deutliche Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Außer zahlreichen Megalocyten fanden sich vereinzelt orthochromatische Megaloblasten. Neben einer basophilen Punktierung waren eine Thrombopenie und zum Teil eine Übersegmentierung der Neutrophilen vorhanden.

Das Sternalpunktat vom 13.9.1951 ergab bei einer Hyperplasie des Markes ein typisches Megaloblastenmark. Der Anteil der Erythropoese betrug 52,5%.

Der Magensaft war histamin-refraktär. Der Bilirubingehalt betrug 1,28 mg%, das Serum-Eisen 143,7 %.

Da nach diesen Befunden alle zu erwartenden klinischen und hämatologischen Zeichen einer Perniciosa vorlagen, wurde eine entsprechende Therapie eingeleitet. Zur Ausschaltung einer symptomatischen Perniciosa wurde mehrfach der Magen-Darm-Trakt geröntgt, der Stuhl laufend auf Wurmeier untersucht. Die Leberfunktionsproben waren negativ.

Die nach kurzer Vorbehandlung einsetzende Therapie mit Leberpräparaten wandelte das Perniciosamark in ca. 3 Wochen unter gleichzeitigem Auftreten einer Reticulocytenkrise in der Peripherie in ein Normoblastenmark um. Nur vereinzelte Riesenneutrophile und übersegmentierte Leukocyten wiesen noch auf das bestehende Krankheitsbild hin. Das periphere Blutbild näherte sich mehr und mehr der Norm. Insgesamt erhielt die Patientin während ihres 12-wöchigen Aufenthaltes 186 ccm Hepartonyl forte und 180 Vit.B₁₂.

Der therapeutische Effekt der Leberbehandlung war besonders deutlich an der in der Peripherie täglich kontrollierten Reticulocytenzahl zu erkennen, die von 12 % auf maximal 124% anstieg.

Nach 4 Wochen betrug der Hb-Wert mehr als 70 %. Der vor der Behandlung festgestellte Serum-Eisen-Gehalt von 143 % sank auf 88 % ab; mit den Gaben von insgesamt 180 Vit.B₁₂ wurde keine wesentliche Besserung herbeigeführt.

Vor der Entlassung am 30.11.1951 erfolgte eine dritte Sternalpunktion. Diese ergab keinerlei Anhalt mehr für das Bestehen einer Perniciosa.

Alarmierend war dabei eine Steigerung der Myelopoese bei gleichzeitiger Linksverschiebung. Das noch immer hyperplastische Mark zeigte nur noch 5,5% Zellen der Erythropoese. In der Peripherie waren die Leukocyten von 1.800 am 11.9.51 auf 8.600 am 27.11.51 angestiegen:

Erythrocyten	3,54 Mill.
Hb	80 %
F.I.	1,14
Leukocyten	8.600

212/-/12177/1413

Die auffällige Markveränderung zu diesem Zeitpunkt, an dem in der Peripherie lediglich eine Neutrophilie ohne Linksverschiebung zu beobachten war, gab Anlaß, nochmals den gesamten diagnostischen Apparat zur Klärung dieser nur im Mark sichtbaren myeloischen Reaktion in Bewegung zu setzen. Es gelang seinerzeit nicht, deren Ursache zu finden; deshalb erfolgte am 30.11.51 bei subjektivem Wohlbefinden die Entlassung in die ambulante Behandlung der Perniciosastelle der Med. Klinik. Dort erhielt die Pat. in der Zeit vom Dezember 51 bis einschließlich Juni 1952 wöchentlich 1-2 x4 ccm Hepartonyl forte. Wesentliche Beschwerden traten nicht auf. Die Hb-Werte lagen während dieser Zeit der ambulanten Behandlung um 75 % bei normochromem Index. Es hatte also den Anschein, daß die Perniciosa mit Leberpräparaten ausreichend kompensiert war. Die Leukocytenwerte betrugen im März 11.000 und waren im April 1952 auf 14.200 angestiegen. Leider liegen aus dieser Zeit keine Differentialblutbilder vor. Im Juni stellte sich die Pat. erneut vor, nachdem sie in der Zwischenzeit vom Hausarzt behandelt worden war. Sie klagte wieder über allgemeine Kräfterminderung und über rheumatische Beschwerden in den Beinen. Am roten Blutbild fand sich auch jetzt nichts Besonderes:

Erythrocyten	3,52 Mill.
Hb	73 %
F.I.	1,03
Leukocyten	43.000
Myeloblasten	1 %
Promyelocyten	5 %

111#91713157/1511

Spätestens 7 Monate nach der letzten Sternalpunktion fand sich jetzt also in der Peripherie ein leukämisches Blutbild, das, am 13.11.52 im Mark präformiert, als myeloische Reaktion gedeutet wurde.

Die Pat. wurde am 26.6.52 erneut zur klinischen Beobachtung aufgenommen. Sie hatte gegenüber dem Entlassungsgewicht vom November 1951 4 kg zugenommen, ohne daß Oedeme festzustellen gewesen wären. Es kam also während der Ausbildung des myeloischen Blutbildes zu einer Gewichtszunahme. Dem Fehlen jedes perniciosaverdächtigen Blutbefundes entsprach klinisch bei der erneuten Aufnahme das Fehlen der im September 1951 vorhandenen strohgelben Blässe und das Fehlen der seinerzeit festgestellten Schleimhautatrophie der Zunge. Vergrößerte Lymphknoten waren nicht nachweisbar, die Leber überragte den Rippenbogen um 1 QT, während die Milz nicht sicher zu tasten war. Das Differentialblutbild sprach bei jetzt 60.000 Leukocyten eindeutig für eine chronische Myelose. Im Sternalpunktat vom 7.7.52 waren die Zellen der Erythropoese nur noch mit 8% beteiligt, während die myeloischen Zellen 88% ausmachten. Auch im Mark fand sich nichts Perniciosaverdächtiges mehr. Riesenneutrophile, wie sie im September und Oktober 51 nachweisbar waren, oder Megaloblasten konnten nicht mehr gefunden werden. (Es wird auf zwei Abbildungen vom peripheren Blutbild und Sternalmark verwiesen.) Auffällig war bei allen Sternalpunktionen die Hyperplasie des Markes. Das gewonnene Punktat hatte die Konsistenz einer dünnen Zahnpasta und mußte regelmäßig zum Ausstreichen mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden. In einer solchen Verdünnung wurden einmal 1,5 Mill. Zellen/cmm gezählt gegenüber 30-70.000 Zellen/cmm in unverdünntem normalen Knochenmark. Selbst unter Berücksichtigung der Relativität solcher Zahlenangaben weisen die gefundenen Werte doch eindeutig auf die enorme Aktivität des Knochenmarkes hin.

Es interessierte zunächst die Frage, ob bei Wegfall der Behandlung mit Leberpräparaten, die unmittelbar bis zur zweiten Einweisung ambulant fortgesetzt worden war, erneut eine hyperchrome Anämie auftreten kann und wenn, ob diese wiederum auf Leberpräparate reagieren würde. Im Laufe von

7 Wochen, während denen entsprechende Medikamente nicht verabreicht wurden, sank das Hämoglobin von 80% auf 70% ab, ohne daß Zeichen einer Hypochromämie auftraten. Drei Sternalpunktionen ergaben während dieser Zeit ein Ansteigen der Myelopoese auf ca. 90% bei gleichzeitigem Absinken der Erythropoese auf 4%; Megaloblasten oder Riesenneutrophile wurden in keinem der Punktate nachgewiesen. Man konnte also das Absinken des Hämoglobins einer zunehmenden Verdrängung der Erythropoese zuschreiben. In der 8. Beobachtungswoche wurden daraufhin insgesamt 20 ccm Hepartonyl forte injiziert. Die bis dahin wöchentlich gezählten Reticulocyten zeigten unter der erneuten Leberbehandlung in täglicher Kontrolle keinerlei Zunahme. Das Hämoglobin blieb weiterhin bei 70%, was bei dem angegebenen Markbefund zu erwarten war.

In der 10. Woche ihres Klinikaufenthaltes trat bei der Patientin unter starken gastrointestinalen Erscheinungen eine Hepatitis ein, auf deren Höhe die Bilirubinwerte bei 13 mg% lagen und die Takata-Reaktion vorübergehend positiv wurde. Nach weiteren 8 Wochen war die Hepatitis wieder abgeklungen. Während dieser Zeit wurde die Milz tastbar, überragte schließlich den Rippenbogen um zwei Querfinger, war derb und druckempfindlich und blieb auch im Anschluß an die Hepatitis unverändert groß; vorübergehend war ein perisplenitisches Reizphänomen, das mit stechenden Schmerzen im linken Oberbauch einherging. Die Leber, die während der Hepatitis bis auf 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens angeschwollen war, ging allmählich auf ihre ursprüngliche Größe zurück. Die Leukocytenzahl stieg unterdessen von 60.000 allmählich auf 120.000/cmm an. Parallel dazu sank das Hämoglobin auf 52 % ab. Das Differentialblutbild zeigte eine Zunahme der Stabkernigen und Jugendlichen auf Kosten der Neutrophilen. Im Mark betrug der Anteil der myeloischen Elemente 92%. Im Laufe des Dezembers 1952 wurden nochmals 68 ccm Hepartonyl forte verabreicht. Die Reticulocyten nahmen zu, zeigten aber keine Krise. Das Hämoglobin stieg gleichzeitig von 52 % auf 60 %. Die Leukocyten überschritten erstmals die Grenze von 200.000/cmm. Das Allgemeinbefinden der Patientin verschlechterte sich deutlich. Durch eine Serie von 6 Transfusionen mit insgesamt 2,4 l Blut wurde eine Besserung des Allgemeinbefindens und

ein Anstieg des Hämoglobins auf 84 % erzielt, die Leukocyten sanken unter 200.000 Zellen/cmm. Im Mark herrschte mit 92 % myeloischer Zellen unverändert das Bild der chronischen Myelose. (Sternalpunktate siehe Schluß dieses Berichtes.)

In der Besprechung dieser Krankengeschichte betonten die Verff. abschließend nochmals, daß im vorliegenden Fall kein Zweifel an dem Auftreten einer echten Perniciosa bestehen konnte, die gut auf die Lebertherapie ansprach und von einer chronischen Myelose abgelöst wurde. Die Entwicklung des Krankheitsbildes konnte nicht bis zum Ende verfolgt werden, da die Patientin auf eigenen Wunsch entlassen wurde und kurze Zeit danach unbekannt verzogen war. Die Verff. räumen nach einem später erfolgten Briefwechsel mit Prof. Dr. Heilmeyer (Freiburg i.Br.) die Möglichkeit ein, daß sich bei der Patientin eine Leukämie als zweites Krankheitsbild neben und unabhängig von der Perniciosa entwickelt haben könnte, jedoch halten sie dies letztlich für unwahrscheinlich, weil zuletzt alle Symptome des Morbus Biermer verschwunden waren. Da die Patientin sich aber nach Feststellung der Leukämie einer längeren Beobachtung entzog, war es ganz besonders schwierig, Genaueres über die tatsächlichen Zusammenhänge zwischen den beiden Krankheiten auszusagen, wie es vielleicht einige Zeit später möglich gewesen wäre.

Sternalpunktate

Datum	13.9 1951	5.10 1951	13.11 1951	20.6 1952	7.7. 1952	29.7 1952	29.9 1952	3.11 1952
Große bas.Erythrobl.	22,0	1,0	1,0			1,0	0,5	1,5
Polychrom.Makrobl.	6,5	8,5	0,5	-	1,5	2,0	1,0	-
Polychrom.Megalobl.	14,0	0,5	-	-	-	-	-	-
Orthochrom.Megalobl.	5,5							
Mittl.bas.Erythrobl.	6,0	4,0	0,5	0,5	1,0	1,0	-	0,5
Kleine bas.Erythr.	3,0	3,5	0,5	0,5	2,5	1,0	1,0	0,5
Polychrom.Normobl.	7,5	18,0	2,5	2,5	3,0	3,0	1,0	2,0
Orthochrom.Normobl.	8,0	2,5	0,5	0,5	.	0,5	0,5	0,5
Anteil der								
Erythropoese	72,5	37,5	5,5	4,0	8,0	8,5	4,0	5,0
Myeloblasten	1,5	1,0	2,0	3,0	4,0	4,5	9,0	4,0
Promyelocyten	3,0	4,0	10,5	15,0	11,5	10,5	13,0	8,5
Jugendl.Neutroph.	6,0	10,0	14,0	11,0	13,5	13,5	18,0	22,0
Stabk.Neutroph.	1,0	13,0	22,0	18,5	15,5	18,5	12,5	20,0
Segmentk.Neutroph.	3,0	8,5	13,0	20,0	23,0	19,5	11,5	14,0
Myeloocyten	5,5	10,5	13,5	19,0	12,5	12,0	20,0	20,5
Jugendl.Eosin.	1,5	5,5	4,5	5,5	4,0	3,5	4,5	1,0
Reife Eosin.	0,5	0,5	2,5	-	2,5	2,5	1,5	2,0
Jugendl.Basoph.	-	-	-	-	1,0	1,0	1,0	-
Reife Basoph.	-	0,5	-	-	0,5	1,0	1,0	-
Anteil der								
Myelopoese	22,0	53,5	82,0	92,0	88,0	86,5	92,0	92,0
Megakaryocyten	wenig	+	+	+	+	+	+	+
Monocyten	-	-	-	-	-	-	-	-
Endothelzellen	0,5	2,0	1,0	-	0,5	1,0	-	-
Reticulumzellen	1,0	1,5	-	0,5	1,0	0,5	0,5	0,5
Lymphoc.u.ähnli.	1,0	2,5	6,5	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0
Plasmazellen	-	0,5	1,0	0,5	-	-	1,0	-
Mitoseformen	1,5	1,0	2,0	-	1,0	1,0	-	-
Kernschatten	1,5	1,5	2,5	1,5	1,5	1,0	2,0	1,5
Gesamtzahl der								
kernhalt.Zellen	222.000	384.000	200.000					
in 1 cmm des								
Punktates					1.500.000			

Myeloid Metaplasia with Terminal Leukemia. Report of a Case by Robert S. Long, M.D., Eugene E. Simmons, M.D., John R. Schenken, M.D., Omaha.

(Journal of the American Medical Association 152, N^o 17, p. 1619-1622; 1953)

Dieser Fall soll nach den eigenen Angaben der Verff. zeigen, welche Schwierigkeiten in der Diagnostik durch eine unklare Symptomatologie auftreten können. Die richtige Diagnose einer Leukämie wurde erst relativ spät gestellt, als eine adäquate Behandlung schon nicht mehr möglich war.

Krankenbericht:

Die 60-jähr. Patientin wurde am 20.9.1948 wegen eines Tumors in der linken oberen Hälfte des Abdomens zur Untersuchung geschickt. Sie klagte hauptsächlich über Müdigkeit, die seit einigen Monaten bestand, aber nicht bemerkenswert zugenommen hatte, die Pat. hatte außerdem ein Völlegefühl in der linken Seite des Abdomens bemerkt, was sich im Liegen auf der Seite noch verstärkte. Sie gab an, ihr Appetit sei gut, und sie habe nicht an Gewicht verloren. Außer Verdauungsstörungen waren keine weiteren körperlichen Beschwerden aufgetreten.

Bei der ärztlichen Untersuchung fand man eine Frau in gutem Allgemeinzustand, Haut und Schleimhäute waren von normaler Farbe. Der Augenbefund ergab eine leichte Sklerose der retinalen Arteriolen. Der Rachen zeigte chronische Reizerscheinungen, die Zunge war etwas abnormal rot gefärbt und zeigte teilweise atrophische Papillen. Ein fester kleiner Lymphknoten war rechts in der oberen Halsgruppe zu tasten. Die Lungen zeigten auskultatorisch und perkutorisch keinen Befund; der Herzschlag war regulär aber beschleunigt mit 120/min., keine Geräusche; der Blutdruck betrug 172/102 mm Hg. Im linken Abdomen war eine runde Masse zu erkennen, die sich bei der Palpation fest aber nicht verhärtet anfühlte und keinen scharfen Rand hatte; man nahm eine vergrößerte Milz an. Die gynäkologische Untersuchung ergab nichts Besonderes. Bei der Röntgenuntersuchung des Thorax und Abdomens mit retrogradem Pyelogramm wurde außer einer vergrößerten Milz nichts Besonderes festgestellt.

Die ersten Laboruntersuchungen zeigten folgende Ergebnisse:

Hb	20,2 g%	
Erythrocyten	7,2 Mill.	
Leukocyten	5.700	
Stabkernige	46-55 %	Myeloblasten 1-2 %
Segmentkern.	20-28 %	
Lymphocyten	13-17 %	
Monocyten	1-5 %	
Thrombocyten	29.000-74.000	

Prothrombinzeit	26 % der Norm
Rest-N	31,6 mg%
Sedimentation	0,5 mm/h (Wintrobe)
Blutungszeit	20'
Gerinnungszeit	6'

Bei mehreren Zählungen von je 100 Zellen wurden 4-5% unklassifizierbare weiße Blutzellen gefunden.

Urin-Status:

Spez.Gewicht	1012
pH	5,5
Albumin	4+
Zucker	Ø
vereinzelt weiße Zellen	

Die Knochenmarksausstriche zeigten zu jener Zeit wenig normales Mark; es bestand eine Hyperpläsie des erythropoetischen Gewebes mit zahlreichen Normoblasten aber keinen Megakaryocyten; das Aspirationsmaterial konnte nur sehr schwer gewonnen werden.

Die Patientin gab später noch an, daß bei einer Zahnextraktion 15 Jahre vorher eine ausgedehnte und lange Blutung des Zahnfleisches für einige Tage bestanden habe. Seit dieser Zeit hatte sie häufig Hautblutungen unabhängig von Traumen bemerkt; außerdem war häufig spontan Nasenbluten aufgetreten. 10 Jahre zuvor wurde eine Perineorrhaphie durchgeführt, und ein perineales Hämatom trat postoperativ auf; die Naht heilte nur schlecht. Zu dieser Zeit wurde keine Milzvergrößerung festgestellt. 2 Jahre später wurde die Operation mit Erfolg wiederholt, ohne daß eine größere Blutung oder andere Zwischenfälle

aufgetreten waren. 7 Jahre vor der jetzigen Beobachtung hatte die Patientin verschiedene Medikamente mehr oder weniger regelmäßig gegen Hypertonie genommen. Ihr Hausarzt berichtete, daß es sich um Theophyllin, Aminophyllin, Phenobarbital und Veratrix gehandelt habe. Während dieser Jahre wurde niemals eine Milzvergrößerung festgestellt. Die Patientin wurde zwischen dem 20.2.1947 und 14.9.1948 nicht untersucht.

Auf Grund der eigenen Untersuchungen wurde die Patientin von den Verff. mit hohen Dosen von Vitamin K, Rutin, Ascorbinsäure und Polyvitaminpräparaten behandelt. Nach ungefähr einwöchiger Therapie ergab die Gerinnungsanalyse folgendes: Blutungszeit 5', Gerinnungszeit 4' und Prothrombinzeit 70% der Norm; die Plättchen waren auf 128.000/cmm angestiegen; trotzdem bestanden noch viele kleinere Hautulcerationen. Das Gesamt-Eiweiß betrug 7,33 g%, davon 5,52 g% Albumine und 1,81 g% Globuline. Die Patientin erhielt eine Serie von 5 kleinen therapeutischen Röntgenbestrahlungen auf die Milz, ohne daß sich diese bemerkenswert verkleinert hätte. Deshalb glaubte man, ein Lymphoblastom der Milz ausschließen zu können. Bei einer Sternalpunktion fand man myeloische und erythrogene Elemente; es waren einige Metamyelocyten sowie Megaloblasten vorhanden, die Erythropoese war gering erhöht. In allen 8 Ausstrichen konnten keine Megakaryocyten festgestellt werden. Bei einem Kongorot-Test wurden 80% der Farbe bei der ersten Untersuchung zurückgehalten, 5 Tage später noch 72%.

Eine zweite Gerinnungsanalyse ergab eine Blutungszeit von 1,5', Gerinnungszeit 6', Thrombocyten 152.000/cmm. Anschließend führte man eine Leber- und Milzbiopsie durch, Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigte eine fettige Entartung. Die Gesamtstruktur der Milz war verändert; sie wies hämopoetische Herde mit zahlreichen Megakaryocyten auf. An einer Stelle fand sich hyalines Material, welches trotz atypischer Lagerung als Amyloid angesehen wurde. Die Diagnose lautete nach dieser Untersuchung "Myeloide Metaplasie". Eine Rippenbiopsie wurde ebenfalls durchgeführt; das Mark zeigte die gewöhnliche Struktur, es bestanden keine Zeichen für eine Amyloidose oder Fibrose. Die Operationswunde heilte normal aus. Die Behandlung mit

Rutin, Ascorbinsäure und Polyvitaminen zusammen mit einer eiweißreichen Diät wurde fortgesetzt.

Drei Monate später, im Dezember 1948, kam die Patientin zur erneuten Untersuchung. Sie gab an, daß sie sich in ihrem Allgemeinzustand deutlich gebessert fühlte, das Gewicht war unverändert geblieben. Die Milz hatte die gleiche Größe wie früher.

Laborbefunde:

Hb	98% (16,5 g%) [17,0 g% = 100% !]
Erythrocyten	5 Mill.
Leukocyten	8.800
Segmentk.	68%
Stabkernige	2%
Lymphocyten	28%
Thrombocyten	172.000
Blutungszeit	4'
Gerinnungszeit	3'45"

Im Urin fand man 1,8 g Albumin/l.

Eine Sternalpunktion sowie mehrere Schnitte wurden durchgeführt. Diese zeigten eine diffuse Zellverteilung mit wenig Fett und Fehlen der normalerweise zahlreichen hämopoetischen Inseln; es fand sich viel hyalines Material; man erkannte viele Megakaryocyten, die aber keine Plättchenstruktur aufwiesen.

Die Patientin wurde dann im März 1949 wiedergesehen. Die Milz war deutlich größer als zuvor, aber es bestanden keine Lymphdrüsenvergrößerungen.

Laborbefunde:

Hb	102% (17,5 g%)	
Erythrocyten	5,15 Mill.	
Leukocyten	8.700	-1211-1260/32/4
Blutungszeit	2'45"	
Gerinnungszeit	9'40"	
Sedimentation	1 mm/h (Wintrobe)	

Urinstatus:

Spez.Gewicht	1020
pH	5,0
Albumin	+++

Kongorot-Test 45% Farbverhaltung. Die übrigen Befunde waren im wesentlichen wie die vorherigen.

Im September klagte die Patientin über zunehmende Müdigkeit, über "Herzrasen" und eine geringe Geistesstrübung. Die Laborbefunde waren unverändert. Der Blutdruck betrug 156/90 mm Hg. Die Milz war deutlich größer geworden, der freie Rand reichte bis zum Nabel und zum linken Beckenrand. Zu dieser Zeit entwickelte sich ziemlich akut eine aseptische Rötung mit Oedem der rechten großen Zehe mit nachfolgendem nekrotisierendem Geschwür auf der Plantarseite. Unter Behandlung mit Priscolin, Ruhigstellung und sterilen Verbänden heilte die Läsion in wenigen Wochen aus. Man vermutete eine Gefäßthrombose. Bei einer Untersuchung im November 1949 waren die Laborbefunde unverändert.

Die Patientin wurde im Januar 1950 stationär aufgenommen wegen einer leichten akuten Bronchitis, die in ein paar Tagen beherrscht war (Penicillinbehandlung). Die Befunde zu dieser Zeit waren folgende:

Hb	87% (13,5 g%)
Erythrocyten	5,46 Mill.
Leukocyten	8.200
Segmentkernige	66%
Stabkernige	3%
Lymphocyten	31%
Rest-N	36 mg%

Im Urin Albumin 2+

Der Thorax zeigte bei der Röntgenuntersuchung vermehrte bronchovasculäre Zeichnung.

Zwischen Januar und Mai 1950 beobachtete die Patientin eine zunehmende Schwäche, Müdigkeit und Anorexie. Am 7.5.50 wurde sie wegen anhaltenden Nasenblutens in die Klinik geschickt. Das Blutbild zeigte 41% Hb (6,6 g%) und 195.000 Leukocyten, die alle als Lymphoplasten bezeichnet wurden! Es wurden im ganzen Ausstrich keine reifen Neutrophilen gefunden. Der Urin enthielt kein Albumin. Trotz Bluttransfusionen, Gabe von Vit.K, Penicillin u.a. starb die Pat. am 3.Tag ihres Aufenthaltes.

Die wichtigsten Befunde postmortem waren folgende:

Die Milz wog 2.880 g; ihre allgemeine Struktur erschien nicht wesentlich verändert, die Follikel waren unterschiedlich. Die Kapsel war zart und glänzend und zeigte zahlreiche kleine eingezogene Stellen mit einem Durchmesser von ca. 0,5 mm; die Oberfläche der Milz war von rötlich-brauner Farbe und wies eine schwache gelbliche Fleckung auf. Beim Durchschneiden fand man eine dunkle rotgraue, wenig granulierten Schnittfläche, auf der die normale Markstruktur völlig verschwunden war, jedoch konnte man ein undeutliches Muster mit zahlreichen purpurroten Flecken erkennen. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die normale Milzstruktur vollständig durch ein enges Gewebe ersetzt war, in dem sich zahlreiche leukocytaire Zellen befanden. Diese zeigten nur eine geringe Plasmazunahme, und sehr wenige von ihnen konnten einem bestimmten Zelltyp zugeordnet werden. Verglichen mit dem Operationsmaterial von 1948 war das Bild ganz verschieden; in diesem waren zahlreiche Megakaryocyten vorhanden.

Die Leber wog 1.690 g. Die äußere Oberfläche war glatt und glänzend und von normaler rotbrauner Farbe. Im rechten Lappen fand sich eine 2 cm große Cyste mit klarer Flüssigkeit; er wurde außerdem von einigen wurmförmlichen Streifen durchzogen, die entweder erweiterte Gallengänge oder Venen darstellten; sie variierten in der Größe bis zu 0,1 cm im Durchmesser, maßen 2-3 cm in der Länge und verliefen offenbar unmittelbar unterhalb der Kapsel. Der allgemeine Bau der Leber war ziemlich gut erhalten; die Sinusoide wiesen deutlich leukocytaire Zellen auf, an einigen Stellen waren hämopoetische Herde zu erkennen, von denen keiner Megakaryocyten enthielt.

Die linke Niere wog 114,0 g, die rechte 122,0 g. Die Pyramiden der Markregion waren blasser als normalerweise, aber sonst wurde makroskopisch kein pathologischer Befund erhoben. Mikroskopisch waren in den Nieren wenige kleine corticale Narben zu erkennen; das tubuläre System war gut erhalten. Die Glomeruli zeigten verschiedene Stadien einer Glomerulosklerose mit deutlicher Rückbildung des Gefäßsystems. In den meisten Zwischenräumen war hyalines Material ohne irgendwelche entzündlichen Zellinfiltrate unterhalb der Kapillarwände abgelagert. Die Bowman'sche Kapsel war wenig verdickt; einige Glomeruli

enthielten eine homogene Masse. Die Arteriolen hatten dicke Wände und waren oft hyalinisiert; einige Gefäße wiesen geringe Veränderungen durch eine frische Endarteriitis obliterans auf. Bei der Kongorot- und Kristallviolettuntersuchung wurde kein Amyloid gefunden.

Die Rippensektion ergab, daß das normale Mark fast vollständig durch leukämische Zellen ersetzt war. In verschiedenen Lymphknoten erkannte man Herde mit leukämischen Infiltrationen, jedoch keine Hämoopoese; die meisten Zellen stellten Blastenformen dar, die zusammen mit anderen Elementen der myeloischen Reihe auftraten. Bei einer zweiten genaueren Betrachtung des letzten peripheren Blutausstriches, der noch zu Lebzeiten der Patientin gemacht worden war, stellte man fest, daß die unreifen weißen Vorstufen wahrscheinlich doch der myeloischen und nicht der lymphatischen Entwicklungsreihe angehörten, wie man ursprünglich vermutet hatte.

Wie die Verff. abschließend betonten, konnte während des letzten Klinikaufenthaltes der Patientin und durch die Sektionsbefunde eindeutig die Diagnose einer Leukämie gestellt werden, die aber in ihrem Verlauf ganz von der sonstigen Entwicklung abwich. Aus diesem Grunde wiesen sie nochmals auf die früheren Untersuchungsergebnisse hin, die retrospektiv als Zeichen einer langsam sich entwickelnden Leukämie anerkannt wurden und Ausdruck für die vielfältigen pathologischen Veränderungen im Rahmen dieses Krankheitsbildes sind.

Über besondere Leukämiefälle

von Otto A. Rösler, Graz

(Folia Haematologica, Bd. 44, S. 385-394; 1931)

(Der erste Fall wurde als Beispiel einer eosinophilen Myelose wiedergegeben.)

Der zweite Fall stellt eine subakute subleukämische Myelose dar, der einen Exophthalmus mit Augenlidveränderungen aufwies, wie er sonst bei "Chloroleukämie" vorkommt.

"Der 40-jähr. Patient war vom 25.2.1931 bis 14.3.1931 in der Medizinischen Klinik. Die Familienanamnese bot nichts Besonderes, und auch der Patient war bis dahin immer gesund gewesen. Am 23.9.1930 wurde er von einem unter Volldruck stehenden Hydrantenschlauch zu Boden geschleudert, wobei er mit der rechten Kopfseite auf den Straßenboden auffiel. Nach wenigen Minuten dauernder Bewusstlosigkeit konnte er weiterarbeiten, außer Kopfschmerzen waren an diesem Tag keine Störungen zu erkennen, kein Erbrechen, keine Blutungen. 3 Wochen nach dem Unfall stellte sich eine fortschreitende Schwerhörigkeit ein. Eine weitere Woche später nahm auch das Sehvermögen beider Augen, besonders aber des linken Auges, ab. Bei der ophthalmologischen Untersuchung fand man eine mächtige Stauungspapille mit ausgedehnten Netzhautblutungen. Zu dieser Zeit traten auch Kopfschmerzen auf, die Bulbi wurden mehr und mehr herausgetrieben, die Augenlider schwellen durch typisch leukämische Infiltrate sehr stark an und schmerzten. Die neurologische Untersuchung am 5.12.1930 zeigte folgenden Befund: Beträchtliche Protrusio bulbi, links etwas stärker als rechts; Lichtreaktion links weniger gut; kein Kernig; die oberen Halswirbel waren etwas druckschmerzhaft, die Nervenaustrittspunkte frei; PSR links lebhafter als rechts; kein Klonus, Babinski negativ, Bauchdeckenreflexe und Sensibilität erhalten.

Die Milz reichte bis zum Nabel und war hart. Die Protrusio bulbi blieb bis Ende Dezember 1930 bestehen. Der Liquordruck war stark erhöht, am 27.12.30 betrug er 56 mm, weswegen am 2.2.31 eine Occipitalfensterung vorgenommen wurde. Unsere ambulatorische Blutuntersuchung vom 5.1.1931 ergab den Befund einer myeloischen Leukämie; der Patient wurde daraufhin bis zum 20.1.31 bestrahlt."

Auszug aus dem Allgemeinbefund vom 25.2.1931:

Der Patient war sehr mager. Die Haut war blaß und trocken, es bestanden weder Haut- noch Schleimhautblutungen, keine Oedeme. Starke Protrusio bulbi, rechts mehr als links, die hervorgequollenen chemotischen unteren Augenlider waren polsterartig gedunsen. Am Hals waren links bohngroße Drüsen zu tasten. Das Herz erschien nicht verbreitert und zeigte auch keinen abnormen Befund. Das Abdomen lag unter Thoraxniveau, die Milz überragte den Rippenbogen um 1 QF und war hart; die Leber ragte bis 2 QF unter den Rippenbogen und war nicht druckschmerzhaft. Es bestand eine allgemeine Reflexschwäche, aber es waren keine pathologischen Reflexe vorhanden.

Bei der ambulanten Blutuntersuchung dürfte die Zahl der Leukocyten - nach den Blutaussstrichen beurteilt - über 100.000/cmm betragen haben. Die Verteilung war folgendermaßen:

Myeloblasten	11,33 %
Promyelocyten	14,66 %
Neutr.Myelocyten	26,66 %
Eosin.Myelocyten	4,00 %
Basoph.Myelocyten	1,00 %
Metamyelocyten	18,33 %
Große Mononucleäre	0,66 %
Neutroph.Polynucleäre	19,33 %
Basophile	1,69 %
Eosinophile	1,00 %
Lymphocyten	1,34 %
Normoblasten	17, davon zwei in Kernteilung

Nach den 3 Röntgenbestrahlungen sah das Blutbild folgendermaßen aus:

Myeloblasten	2,0 %
Promyelocyten	9,0 %
Myelocyten	18,5 %
Metamyelocyten	20,0 %
Gr.Mononucleäre	1,5 %
Neutr.Polynucleäre	38,0 %
Basophile	5,5 %
Eosinophile	4,0 %
Lymphocyten	1,5 %

Am 25.2.1931 war am Augenhintergrund eine Stauungspapille mit ausgedehnten Netzhautoluthungen festzustellen. Das Blutbild vom 26.2.31 sah folgendermaßen aus:

Erythrocyten	5,9 Mill.
Leukocyten	18.600
Myeloblasten	19,0 %
Promyelocyten	5,0 %
Myelocyten	25,0 %
Metamyelocyten	8,0 %
Neutr.Polynuc.	25,55 %
Basophile	4,00 %
Lymphocyten	13,5 %

Viele der Myelocyten waren nahezu nacktkernig und klein oder zeigten Einkerbungen. Im roten Blutbild bestand eine Anisocytose, Poikilocytose und geringe Polychromasie, außerdem waren zahlreiche kernhaltige rote Zellen vorhanden.- Die Blutkultur war steril. Die Temperatur betrug 38,8°C, es bestand eine Tachycardie mit 110-120 Schl./Min.

Weiterer Verlauf:

4.3.31: Das Gehör besserte sich etwas; die grobe Gehörprüfung ergab, daß eine mäßig laute Stimme in 20 cm Entfernung mit dem rechten Ohr gehört werden konnte; bei der Ohrspiegelung erkannte man eingezogene Trommelfelle. Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigte sich, daß mit dem linken Auge Fingerzählen in 1,5 m möglich war und außerdem der Großdruck von etwa 1 cm Höhe in 20 cm Entfernung gelesen werden konnte. Der Patient klagte über zeitweilige Kopfschmerzen.- Der Urinbefund war normal. Blutbefund:

Hb	82%		
Leukocyten	12.500		
Myeloblasten	6,41 %		
Promyelocyten	4,27 %		
Neutr.Myeloc.	9,68 %	Neutr.Polynucl.	30,48 %
Bas.Myeloc.	2,13 %	Basophile	0,53 %
Metamyeloc.	24,06 %	Eosinophile	2,13 %
Gr.Mononucl.	9,62 %	Lymphocyten	10,69 %

Einige Polynucleäre waren übersegmentiert, manche Myeloblasten zeigten im Kern außer den Nucleolen Vakuolenbildung. Ein Teil der Eosinophilen wies unreife Granulationen auf. Die roten Zellen waren zum Teil zweikernig; vereinzelt Riesenplättchen.

11.-13.3.1931: Fortschreitende hochgradige Abmagerung und Entkräftung. Die Protrusio bulbi war rechts noch stärker geworden, die infiltrierten, stark vorgequollenen unteren Augenlider waren an der chemotischen Konjunktiva in großer Ausdehnung mit schmierigem gelblich-bräunlichem Eiter bedeckt; das obere Augenlid war stärker geschwollen, die Haut desselben heftig gerötet und druckschmerzhaft; die Cornea war frei. Die entzündliche Schwellung erstreckte sich nach oben bis in die Schläfengegend, nach unten über den Jochbogen und die Parotis bis auf die obere Halspartie. Trotz dieser eitrigen Komplikationen war die Temperatur nur subfebril, die Leukocytenzahl betrug nur 7.000/cmm. Das letzte Blutbild sah folgendermaßen aus (12.3.1931):

Erythrocyten	3,9 Mill.
Hb	68%
F.I.	0,88
Leukocyten	7.000
Myeloblasten	4,0 %
Promyelocyten	3,0 %
Myelocyten	3,5 %
Metamyelocyten	32,0 %
Gr.Mononucleäre	1,0 %
Neutr.Polynucleäre	42,5 %
Basophile	1,0 %
Eosinophile	1,0 %
Lymphocyten	12,0 %

Am 14.3.1931 trat der Exitus letalis ein. Auf Grund des Sektionsbefundes wurde als Diagnose angegeben: "Myeloide Leukämie in Rückbildung mit leukämischer Infiltration des epiduralen Gewebes bis in Höhe des 5./4.Brustwirbels, außerdem leukämoide Tumormassen im retrobulbären Gewebe des rechten Auges. Die Milz zeigte daneben eine ausgedehnte Fibrose".

Die Besonderheit dieses Falles liegt darin, daß ausgedehnte leukämische Infiltrierungen im Kopf- und Halsbereich bestanden, die zu erheblichen Ausfallserscheinungen an den Sinnesorganen führten. Hinter diesen Beschwerden traten die anderen sonst charakteristischen symptomatischen Veränderungen wie Leber- und Milztumor - zumindest für den Patienten selbst - weitgehend zurück, und von allgemeinen Lymphknotenschwellungen wird z.B. nichts berichtet. Somit dürfte dieser Fall durch seinen Verlauf eine Sonderstellung unter den üblichen myeloiden Leukämien einnehmen, weshalb er an dieser Stelle wiedergegeben wurde.

Bei der Betrachtung dieser Krankengeschichte taucht die Frage auf, ob schwere Traumen als auslösende Faktoren für die Leukämien in Frage kommen. Nach den Angaben des Patienten war er bis zu dem Tag, an dem er verunglückte, immer gesund gewesen. Die ersten Krankheitserscheinungen traten dann 3 bzw. 4 Wochen nach dem Unfall auf. Da das Intervall aber nur sehr kurz war, kann man annehmen, daß im vorliegenden Fall das Trauma sicher nicht für die Leukämie verantwortlich war, ohne daß hieraus aber allgemein gültige Schlüsse gezogen werden könnten.

Ein Fall von myeloider Leukämie mit atypischen klinischen
Erscheinungen und ungewohntem Verlauf
von Chr.J.Geldermann

(Nederlandsch Tijdschrift Voor Geneeskunde, 1932 II, 1593-1602)

Krankengeschichte:

Am 19.9.1931 wurde ein 10-jähriges Mädchen im Wilhelmina-Krankenhaus aufgenommen. Zwei Tage zuvor war der rechte Oberarm über dem Ellenbogen dick und rot geworden, gleichzeitig bestand eine Temperaturerhöhung. Von einer frischen Wunde am Arm war nichts bekannt. Das Kind hatte angeblich noch niemals zuvor ein Erysipel gehabt, auch sonst war in der Familie nie eines beobachtet worden. An Krankheiten waren bei dem Kind bisher nur Masern und Varicellen aufgetreten. Tuberkulose war in der Familie unbekannt.

Bei der Aufnahme machte das Mädchen einen kranken Eindruck; die Temperatur betrug 39,1°C. Am rechten Arm bestand direkt oberhalb des Ellenbogens eine leichte Schwellung, die etwa handbreit groß, leicht rot gefärbt, druckschmerzhaft und von der gesunden Haut nicht scharf abzugrenzen war. Man dachte an ein Erysipel oder noch eher an eine phlegmonöse Entzündung; eine Lymphangitis war nicht vorhanden. - Herz und Lunge zeigten keine pathologischen Veränderungen; der Bauch war weich, die Milz erschien nicht vergrößert. In den Leistenbeugen waren kleine Lymphknoten zu tasten. Mund- und Rachenraum o.B.

Während der ersten Tage des Klinikaufenthaltes blieb der Zustand des Kindes unverändert; es fühlte sich selbst sehr krank, die Temperatur war hoch. Das Differentialblutbild sah folgendermaßen aus:

Eosinophile	Ø
Basophile	Ø
Myeloblasten	56 %
Myelocyten	9 %
Metamyelocyten	4,5%
Stabkernige	3 %
Segmentkernige	14 %
Lymphocyten	13 %
Monocyten	0,5 %

Die Myeloblasten ergaben eine positive Oxydationsreaktion; deshalb dachte man sofort an eine myeloische Leukämie, obwohl das klinische Bild dafür weniger charakteristisch war.

Verlauf der Erkrankung:

Bis zum 24.9.1931 hatten sich die Rötung und Schwellung am rechten Arm inzwischen deutlicher lokalisiert und glichen mehr dem Bild einer phlegmonösen Entzündung. Außerdem zeigte sich jetzt am rechten Unterkiefer ein rot infiltrierte Fleckchen, das gut gegen die Unterlage verschieblich war. Beide Lider des linken Auges waren rot infiltriert. Die Körpertemperatur schwankte zwischen 38,8 und 39,8°C. Die Milz war nicht zu fühlen; es bestand eine leichte Diarrhoe. Zeichen einer Angina, Gingivitis oder hämorrhagischen Diathese waren nicht vorhanden.

In den folgenden Tagen nahm die Schwellung im Gesicht weiterhin zu; die Lippen waren verdickt und auch die rechten Augenlider von Infiltraten durchsetzt; keine Ulcera oder Blutungen im Mundbereich.

Blutbild:

Leukocyten	66.000	-1-1-11,516,512115,511,5
Myeloblasten	62 %	
Promyelocyten	2 %	
Erythrocyten	3,67 Mill.	
Thrombocyten	normal	

In den Stab- und Segmentkernigen fanden sich toxische Granula.

Am rechten Auge traten eine Chemosis und Motilitätsstörungen auf; das Bild glich dem einer Thrombose des Sinus cavernosus. Blutuntersuchungen vergl. Tabelle.

Ab 3.10.1931 verlagerte sich die Schwellung des Gesichtes nach links; auf dieser Seite waren Kinn und Lippen stark vorgewölbt, die Infiltrationen der Augenlider zurückgegangen, die Bulbi wieder frei beweglich. Die Milz war nicht zu tasten. Die weitere internistische Untersuchung blieb ohne Befund.

Zwei Tage danach bekam die Patientin Schmerzen im linken Hals- und Thoraxbereich, wo eine leichte Röte, aber keine deutliche Infiltration vorhanden war; das Gesicht schwell etwas ab; die Temperaturen schwankten zwischen 38,8 und 40,3°C.

In den folgenden Tagen hustete das Kind immer stärker; es trat eine Dyspnoe auf; perkutorisch war über dem unteren Bereich der linken Lunge ein verlängerter Klopfschall zu hören. Das Kind erhielt eine Transfusion mit 150 ccm Blut seines Vaters; für einige Tage blieb der Zustand unverändert, dann nahmen die Schmerzen im linken Brustbereich ab.

Am 13.10.1931 war der rechte Arm im Schulterbereich rot, infiltriert und sehr schmerzhaft; an dieser Stelle zeigte sich einen Tag später eine hämorrhagische Blase, deren Inhalt aus Erythrocyten und Leukocyten und nicht näher bestimmten Zellen mit runden und gelappten Kernen bestand. In den folgenden Tagen erschienen am Rücken und Gesäß ebenfalls mehrere Bläschen; der allgemeine Zustand wurde besorgniserregend. Das Kind klagte nun auch über Schmerzen im rechten Brustbereich, die rechte Hand war oedematös; die Temperatur lag bei 40,4°C. Wegen der großen Schmerzen konnte man die Milz nicht abtasten; perkutorisch lag die untere Grenze am Rippenbogen.

Am 21.10.1931 fühlte die Patientin sich besser, die Temperatur betrug 37,2°C. Die Milz war fraglich zu fühlen; die Leisten-drüsen erschienen etwas vergrößert. Blutbildveränderungen vergl. Tabelle. Die Segmentkernigen zeigten zum Teil atypische Formen, wiesen aber keine Granulierung auf; die Lymphocyten waren absolut noch vermindert.

Am nächsten Tag stieg die Temperatur erneut an; die Patientin hatte ein schmerzhaftes Bläschen unter der angeschwollenen Zunge. Der Lungenbefund war unverändert; röntgenologisch konnte man Verschattungen im linken Unterfeld erkennen. Es entwickelte sich eine Schwellung auf dem Mundboden, gleichzeitig trat eine starke Infiltration der Epiglottis auf, die aber nach einigen Tagen wieder verschwand. Am 29.10.1931 erhielt das Kind eine weitere Bluttransfusion.

In der folgenden Zeit besserte sich der Zustand der Patientin deutlich; die Temperaturen schwankten zwischen 36,0 und 37,3°C. Der Appetit wurde gut und das Kind nahm stark an Gewicht zu (32,5 kg am 4.11., 40,6 kg am 22.12.1931).

Bis zur Entlassung am 23.12.1931 traten keine klinischen Besonderheiten mehr auf; alle Infiltrate bildeten sich vollständig zurück. Blutbild vergl. Tabelle; die Granulocyten zeigten eine

ausgeprägte toxische Granulierung.

Therapeutische Maßnahmen während des stationären Aufenthaltes:

Die Patientin erhielt zwei Bluttransfusionen, deren Wirkung nicht sehr bedeutend war. Ein besseres Ergebnis schien die Behandlung mit Arsen zu zeigen, welches in steigenden Dosen von 60-600 mg in 5 Tagen gegeben wurde. Nach den ersten drei Einspritzungen sank die Temperatur bis zur Norm ab, war aber abends wieder erhöht. Vom 29.10.1931 an blieb die Temperatur spontan normal. Zur Beseitigung der Anämie gab man zeitweise Ferrum reductum; die Besserung des roten Blutbildes konnte jedoch nicht unbedingt als Folge der Therapie angesehen werden, da das Intervall zu kurz war.

Bei der letzten ambulanten Untersuchung fühlte sich die Patientin subjektiv hervorragend, und auch die Besserung des Blutbildes hatte angehalten.

Erst nachträglich wurde durch Befragen der Eltern festgestellt, daß das Kind vom 9.7. bis 2.10.1928 schon einmal in der Hautklinik behandelt worden war.

Der früheren Krankengeschichte entnahm der Verf., daß das Mädchen mit einer generalisierten Dermatitis (ungenau Angaben) aufgenommen worden war, bei der sehr hohes Fieber und Ulcerationen auf der Mundschleimhaut aufgetreten waren. Das damalige Blutbild sah folgendermaßen aus:

Erythrocyten	2,5 mill.
Hb	> 0 %
Leukocyten	60.000
Eosin. und Basophile	Ø
Myeloblasten	20 %
Promyelocyten	1/3%
Jugendliche	3 %
Stabkernige	20
Segmentkernige	50 %
Lymphocyten	4 2/3%
Monocyten	1 2/3%
1 unbenannte Zelle	

Die Anzahl der Leukocyten sank mit der Besserung des Allgemeinzustandes ungefähr auf Normalwerte ab; das Differentialblutbild wies noch geringe "postinfektiöse Veränderungen" auf. Das Mädchen wurde als geheilt entlassen, blieb aber noch einige Zeit unter ärztlicher Kontrolle.

1 1/2 Jahre nach dieser Erkrankung wurde das Kind am 4. April 1930 in das Wilhelmina-Krankenhaus aufgenommen. Es hatte ein leicht schuppendes Exanthem (keine genauen Angaben), daneben eine umschriebene linksseitige Pneumonie mit hoher Temperatur. Nach einigen Tagen entwickelte sich eine oedematöse, sehr schmerzhaftige Schwellung auf dem Rücken in Höhe von D XII nach der rechten Seite hin auslaufend. Daraufhin wurde die Patientin in die chirurgische Abteilung verlegt; in der Annahme, man habe es mit einem Empyem infolge eines retroperitonealen Abszesses zu tun, wurde eine sorgfältige Funktion versucht, die aber ohne Ergebnis blieb. Zwei Tage danach war die Temperatur normal und die Schwellung verschwunden. Das Kind wurde als genesen entlassen. Unglücklicherweise waren aus dieser Zeit keine Blutbilder mehr vorhanden. -

Unter Beachtung dieser anamnestischen Tatsachen mußte der Verf. seine Diagnose "akute myeloische Leukämie" revidieren. Auf Grund der mehrmals festgestellten Blutbildveränderungen und der damit einhergehenden Hauterscheinungen, wie sie auch zur Zeit des letzten Klinikaufenthaltes aufgetreten waren, kam er zu der Überzeugung, daß es sich bei der Patientin zuletzt um eine neue Exacerbationsphase einer atypisch verlaufenden chronischen Leukämie gehandelt haben mußte.

Der Verf. erörtert im Anschluß hieran noch einmal den abnormen Verlauf der Leukämie bei dieser Patientin. Dabei betont er folgende angeblich atypischen Zeichen:

1. "Die Milz war bis auf die letzte akute Phase der Erkrankung nicht vergrößert und auch da nur unsicher zu fühlen." wie ich bereits an anderer Stelle betonte, bedeutet nach neueren Kenntnissen das Fehlen eines Milztumors bei chronischen Myelosen in den Anfangsstadien keine absolute Seltenheit.
2. "Hauterkrankungen kommen bei chronischen Myelosen wesentlich seltener vor als bei lymphatischen Leukämien." ZUCKERBLE soll aus der Literatur 20 Fälle dieser Art zusammengestellt haben (Dermatologische Zeitschrift 62, 1931), ähnliche Beobachtungen wurden von LILJER und SCHULZ gemacht. "Eine weitere Besonderheit

ist im vorliegenden Fall darin zu sehen, daß die Hauterscheinungen von größerer Ausdehnung und trotzdem nur vorübergehend waren." Dazu ist zu bemerken, daß inzwischen zahlreiche Berichte in der Literatur vorliegen, bei denen deutliche Hautveränderungen mit Infiltrationen in Begleitung einer Leukämie beobachtet wurden, allerdings beherrschten sie nur selten das klinische Bild in dem hier geschilderten Ausmaß.

3."Bei der Patientin traten zahlreiche Myeloblasten auf, wie sie bei einer akuten Leukämie gefunden werden: basophiles Plasma mit Auer-Stäbchen, runder Kern mit Nucleoli; ferner zeigten die Granulocyten stark toxische Granulationen, und es bestand ein Hiatus leucaemicus." Diese Veränderungen im Blut im Sinne eines akuten Schubs, wie er hier wahrscheinlich vorlag, sind heute ebenfalls bekannt, wenn sie auch im vorliegenden Fall ganz besonders auffällig in Erscheinung traten.

Wie auch der Verf. betont, wäre es notwendig gewesen, durch die weitere Beobachtung eine leukämoide Reaktion bei einer Grundkrankheit auszuschließen, aber darüber konnte ich keine weiteren Angaben finden. Aus diesem Grund soll die Diagnose einer abnorm verlaufenen chronischen Leukämie beibehalten werden.

An Unusual Case of Chronic Myeloid Leukaemia

by R.A.Russell Taylor, F.R.C.S.

(British Medical Journal, 28.5.1949; P. 940-941)

In diesem Fall soll auf das Nebeneinander einer Lebercirrhose und einer myeloischen Leukämie hingewiesen werden.

"Krankenbericht:

Der Patient, ein Mann von 61 Jahren, wurde am 13.3.1946 in dieses Hospital geschickt mit chronisch-myeloischer Leukämie, deutlicher Splenomegalie und Ascites. Eine sorgfältige Anamnese zeigte, daß er seit 1931 auf perniciöse Anämie behandelt wurde, aber ein Blutbild vom 8.12.1931 konnte die Diagnose nicht bestätigen. Es sah folgendermaßen aus:

Erythrocyten	3,82 Mill.
Hb	76 %
F.I.	1
Leukocyten	9.600
Polymorphkernige	75 %
Lymphocyten	15 %
Eosinophile	1 %
Basophile	2 %
Gr.hyaline Zellen	2 %
Übergangsformen	5 %

Der nächste Bericht, den wir erhalten konnten, stammte vom 11.3.1941; Blutbild:

Erythrocyten	4,3 Mill.
Hb	98 %
F.I.	1,14

Der Durchmesser der Erythrocyten betrug 7μ , in 1 cmm Blut waren 1000 kernhaltige rote Zellen enthalten, daneben fanden sich Poikilocyten und polychromatische Zellen.

Leukocyten	26.000
Polymorphk.	56 %
Eosinophile	1 %
Basophile	2 %
Lymphocyten	9 %
Monocyten	6 %

Neutr.Myelocyten	20%
Eosin.Myelocyten	1%
Bas.Myelocyten	3%
Myeloblasten	2%

Der Befund lautete: "Das weiße Blutbild neigt zu dem einer chronisch-myeloischen Leukämie". Am 14.6.1941 war die Zahl der Leukocyten auf 36.000 angestiegen, die prozentuale Zusammensetzung blieb konstant.

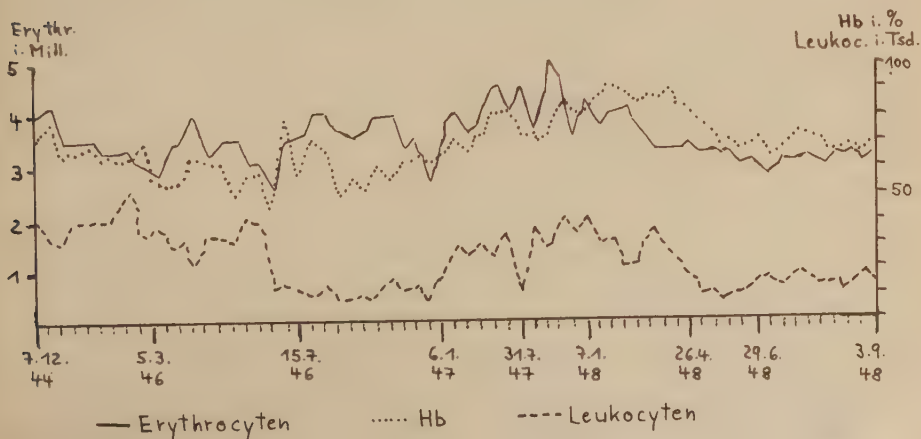
Es lagen keine Berichte vor bis zum 3.11.1944.

Blutbild:

Erythrocyten	3,42 Mill.
Hb	69 %
F.I.	0,99
Kernh.rote Zellen	1270
Reticulocyten	22 ‰
Leukocyten	35.700
Polymorphkernige	44 %
Eosinophile	1 %
Lymphocyten	25 %
Monocyten	12 %
Myeloblasten	4 %
Neutr.Myelocyten	11
Eosin.Myelocyten	1 %
Bas.Myelocyten	2 %

Danach wurden in regelmäßigen Abständen Blutbilder angefertigt:

Tabelle 1



Bei den verschiedenen Zählungen schwankte der Prozentsatz der Myelocyten zwischen 6 und 30%, der der Myeloblasten zwischen 1 und 23%.

Das charakteristische Blutbild wurde am 24.8.1948 gefunden:

Erythrocyten	3,1 Mill.
Hb	61 %
F.I.	0,99
Leukocyten	17.130
Neutr. Polymorphk.	55 %
Bas. Polymorphk.	3 %
Neutr. Stabkernige	.5 %
Neutr. Jugendliche	10,5%
Neutr. Myelocyten	18,5%
Myeloblasten	5 %
Lymphocyten	2 %
Monocyten	-
Normoblasten	0,5%
Erythroblasten	0,5%

Am 14.4.1946 wurde eine abdominale Punktion durchgeführt und 12 Pints (6,8 ltr) Ascitesflüssigkeit entleert. Das ausgeprägte und ausgedehnte Ödem der beiden unteren Gliedmaßen wurde auch nach Massage nicht beseitigt. Am 15.3. wurde eine Bluttransfusion mit 1,14 ltr gegeben; dies wurde noch dreimal wiederholt. Der Patient bekam auch täglich hohe Eisen-Dosen.

Die Punktion wurde am 16.4. wiederholt und 7,95 ltr entleert. Diese Punktionen wurden in immer kürzeren Abständen während der nächsten drei Monate vorgenommen, bis schließlich alle 5 Tage 12,6 ltr entleert wurden. Der Proteingehalt des Ascites schwankte zwischen 2 und 2,5 g%.



Zu dieser Zeit war der Patient stark abgemagert und das Abdomen stark aufgetrieben durch Ascites und eine große Milz, die bis ins rechte Becken hineinragte. Die Leber war jedoch nur wenig vergrößert.

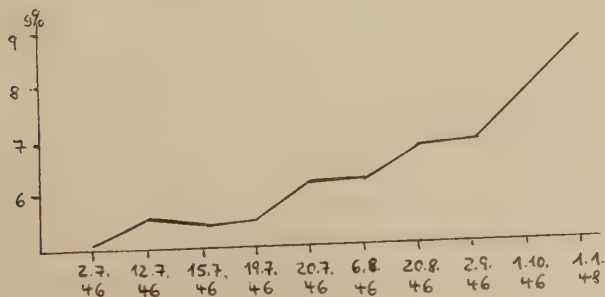
Am 2.7. ergab ein Eiweiß-Status 5,1 g%, und der Hippursäure-Test zeigte, daß der Anstieg der Hippursäure, nach 4 Stunden abgenommen, nur 2,7922 g betrug, mit der maximalen Ausscheidung in der 2. Stunde; deshalb beschloß man, 1 g Chinolinchlorid und 1 g Cystin 2x täglich zu geben. Man vermutete, Chinolin und Cystin könnten eine Lebercirrhose infolge eines sehr tiefen Proteinspiegels vermeiden helfen. Die Hippursäure-Tests wurden mit folgenden Ergebnissen wiederholt:

Datum	Höhe der Hippursäure nach vier Stunden	Max. Ausscheidung
12.7.46	2,7504 g	3. Stunde
19.7.46	3,1794 g	3. Stunde
30.7.46	3,0220 g	2. Stunde
6.8.46	3,0468 g	2. Stunde
20.8.46	3,3484 g	2. Stunde
29.8.46	3,5882 g	2. Stunde

Daraus folgte man, daß eine deutliche Besserung der Leberfunktion in dieser Zeit eingetreten war.

Man versuchte auch, den tiefen Plasma-Protein-Spiegel durch wiederholte Plasma-Transfusionen, eiweißreiche Diät und orale Gaben von "casydrol" zu heben.

Plasma-Protein-Spiegel:



Obwohl der Plasma-Protein-Spiegel am 20.8.46 8g% betrug, blieb der Ascites bestehen.-Der Patient fühlte sich wesentlich gebessert, und deshalb versuchte man, die Leukocyten durch orale Verabreichung von Urethan in vernünftigen Grenzen zu halten. Man gab ihm davon 1 g/die 4 Wochen lang und kontrollierte täglich das weiße Blutbild. Danach wurde er auf eine Erhaltungsdosis von 3x1 g/Woche eingestellt, während man wöchentlich Blutbilder anfertigte.

Eine bemerkenswerte Tatsache war, daß der Ascites nach der Punktion erst nach längerer Zeit wieder auftrat, und am 12.11.46 wurden 13,6 ltr. Ascites abpunktiert. Seit dieser Zeit bekam der Patient 3x täglich "fusolate"-Tabletten, je 1 g Chinolinchlorid und Cystin täglich, 3x1 g Urethan wöchentlich mit zeitweise zusätzlichen Gaben, je nach Blutbefund.

Der Verf. sah den Patienten wieder am 31.3.48, als er wegen einer neuen Punktion in die Klinik geschickt wurde, also nach einem Zeitraum von 16 Monaten. Bei dieser Gelegenheit wurden 7,95 ltr abpunktiert, und der Patient blieb frei von Beschwerden und Ascites bis zum 4.9.48, als er zuletzt gesehen wurde. Die Leber war gerade am Rippenbogen tastbar, während die Milz nur handbreit unter dem Rippenbogen stand. Sein Gewicht war fast gleich geblieben trotz eines ausgezeichneten Appetits, und er fühlte sich sehr wohl, obwohl der Hämoglobinspiegel tief lag.

Seit Mai 1948 wurde zusätzlich zu den anderen Medikamenten 4 ml "anahaemin" i.m. verordnet in wöchentlichen Abständen, um zu versuchen, den Hämoglobinspiegel und die Erythrocyten in die Höhe zu treiben, aber ohne Erfolg. Es wurde auch notwendig, Urethan in Dosen von 1 g/die zu verordnen, um die weißen Zellen einigermaßen tief zu halten.

In der anschließenden Erörterung dieses Falles weist der Verf. darauf hin, daß es bei dieser seltenen Kombination von Krankheitsbildern durch entsprechende Therapie möglich war, einerseits die Leberfunktion wieder deutlich zu bessern und andererseits die Leukämie über lange Zeit zu einem Stillstand zu bringen. Taylor weist dabei auf zwei Fälle von CHENEY (1934) hin, der die gleichen Erkrankungen nebeneinander beobachten konnte und dabei das Auftreten eines Ascites auf portale Thrombosen und tiefen kolloid-osmotischen Druck des Plasmas zurückführte.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit wäre es von besonderem Interesse gewesen, genaueres über die anscheinend schleichende Entwicklung der Leukämie zu erfahren. Da die Befunde aus früheren Jahren nicht vollständig vorhanden sind, entzieht sich gerade das präleukämische Stadium unserer Beobachtung. Da der Patient fast 15 Jahre lang auf Perniciöse Anämie behandelt wurde, ist es anzunehmen, daß dieser Verdacht auch begründet war. Möglicherweise hatte sich das Blutbild bis zum 8.12.1931 tatsächlich schon so gebessert, daß damals die Diagnose einer Perniciosa nicht mehr gestellt werden konnte, wie sie der zuerst behandelnde Arzt geäußert hatte. In Analogie zu dem Fall von SCHULTZ und P. RETMANN wäre an die Entwicklung einer Leukämie im Anschluß an eine Perniciosa zu denken, selbst wenn von anderer Seite eine solche Veränderung des Blutbildes bestritten wird. Es muß jedoch zwecklos erscheinen, solche Verbindungen zu suchen, da in dem vorliegenden Fall keine ausreichenden Befunde mehr vorhanden waren, auf Grund deren die Entwicklung einer Leukämie hätte schrittweise beobachtet werden können unter Erfassung der allerersten Symptome im präleukämischen Stadium.

Abschließende kritische Stellungnahme

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Problem des präleukämischen Stadiums bei chronischen Leukämien, insbesondere bei chronischen Myelosen. Dazu wurde einleitend das klinische Bild der chronischen Leukosen geschildert, um eine Übersicht über die Vielfältigkeit der Symptome sowie die Schwierigkeiten in der Früherfassung und Behandlung dieser Erkrankungen zu geben.

Das präleukämische Stadium der Leukämien zeichnet sich gerade durch seine Symptomlosigkeit aus, beziehungsweise wird durch das Auftreten von Allgemeinbeschwerden, wie sie auch zum Beispiel bei Infektionskrankheiten auftreten, in der Regel nicht als solches erkannt. Die Patienten klagen über Müdigkeit, Kraftlosigkeit, zeitweisen Schwindel, Kopfschmerzen, auch über Übelkeit mit Erbrechen und subfebrile Temperaturen. Die genannten uncharakteristischen Beschwerden sind selten so ausgeprägt, daß die Patienten deshalb einen Arzt aufsuchen. Das präleukämische Stadium wird im günstigsten Falle auf folgende Weise erfaßt:

1. Die Patienten werden auf Grund ihres beruflichen Umganges mit toxischen Substanzen regelmäßig untersucht, wie es der Gewerbeschutz vorschreibt, und wie es auch in zahlreichen Betrieben durchgeführt wird. Der relativ einfachen Untersuchungsmethode ist es zu verdanken, daß hierbei neben Blutdruckmessungen, Röntgenaufnahmen und anderem auch Blutbilder angefertigt werden, die eine bestehende Leukocytose als objektiv verwertbares Zeichen einer Leukämie aufdecken können. (Auf die Bedeutung der Leukocytose wird weiter unten ausführlich eingegangen.) Da aber die Zahl der weißen Blutkörperchen in einem Bereich von 4-10.000 Zellen pro cmm als normal angegeben wird, bleibt für die subjektive Beurteilung durch den untersuchenden Arzt noch ein relativ großer Spielraum, um den Befund als bereits pathologisch oder noch im Bereich der Norm zu deuten.

2. Tritt bei dem Patienten zum Beispiel eine Verletzung oder eine Infektion auf, so wird von dem anerkennenden Arzt häufig ein Blutausstrich angefertigt und eine pathologische Veränderung festgestellt. Hierbei stellt sich nun das Problem, differentialdiagnostisch eine reaktive Leukocytose durch die zur Zeit bestehende

Erkrankung und eine Leukocytose als erstes Anzeichen einer Leukämie voneinander abzugrenzen. Die Entscheidung kann sehr schwierig sein und ist meist erst nach längerer Beobachtung des Patienten an Hand von mehreren Blutuntersuchungen zu fällen.

Von den charakteristischen Symptomen einer chronischen Leukämie wurde in dieser Arbeit die Leukocytose besonders herausgestellt. Es hat sich gezeigt, daß sehr häufig (möglicherweise in allen Fällen?) eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen als erstes objektives typisches Zeichen der Erkrankung festgestellt werden kann. Hepato- oder Splenomegalie, Lymphome, Anämie, Thrombocytopenie nach kurzfristiger Thrombocytose, Blutungen, leukämische Infiltrationen und anderes treten bei den chronischen Formen der Leukosen in der Regel erst später auf. Deshalb soll hier ganz besonders auf diese Beobachtung aufmerksam gemacht werden. Wird bei einem Menschen eine Leukocytose gefunden, ohne daß eine Ursache hierfür zu erkennen wäre, so sollten mehrmalige Kontrolluntersuchungen in nicht allzu großen zeitlichen Abständen so lange erfolgen, bis man eine Erklärung für das pathologisch veränderte Blutbild gefunden hat, sei es nun durch einen chronischen Infektionsherd oder durch eine Leukämie hervorgerufen. Gerade die Leukocytose als Zufallsbefund bei Routineuntersuchungen, als einzige pathologische Veränderung bei sonst völlig "gesundem" Patienten ohne jegliche subjektiven Beschwerden und ohne auffallende typische Organveränderungen sollte die Aufmerksamkeit des untersuchenden Arztes erregen und bis zum Beweis des Gegenteils auf das Vorliegen einer Leukämie verdächtig sein. Als Grenzwert zwischen pathologischem und noch normalem Befund wird von den meisten Autoren eine Zahl von 10.000 Leukocyten pro cmm anerkannt.

Für die richtige Beurteilung einer "Leukocytose unbekannter Genese" stehen uns heute einige wertvolle Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Zuverlässiger als der Grad der Linksverschiebung im Differentialblutbild scheint die Bestimmung der alkalischen Leukocytenphosphatase-Aktivität (Alpa) zu sein. Wie an anderer Stelle bereits erwähnt wurde, ist dieses Ferment speziell bei den chronischen Myelosen und im Gegensatz zu beispielsweise reaktiven Leukocytosen deutlich vermindert. Mit Hilfe dieser und anderer differenzierter Untersuchungsmethoden wird es dann in den meisten- vielleicht in allen- Fällen gelingen,

bereits in den Vorstadien die richtige Diagnose zu stellen, wenn auch noch keine weiteren klinischen Symptome einer Leukämie vorliegen.

Wie mehrfach betont wurde, hängt es von dem persönlichen Urteil und den Erfahrungen des behandelnden Arztes ab, ob bereits vor Auftreten größerer subjektiver Beschwerden seitens des Patienten eine spezifische antileukämische Therapie durchgeführt werden soll oder nicht. Im Anschluß an die einzelnen hier wiedergegebenen Krankengeschichten wurde die Meinung der verschiedenen Autoren zu diesem Problem dargelegt; an dieser Stelle kann aber keine Entscheidung darüber gefällt werden, welches Verhalten sich in der Praxis besser bewährte, da die positiven und negativen Ergebnisse offenbar ziemlich gleichmäßig auf beide Behandlungsmethoden verteilt sind. Erst eine größere Erfahrung nach der Beobachtung von analogen Fällen wird voraussichtlich diese Frage eindeutig beantworten können.

Bei der Durchsicht der medizinischen Literatur fand ich nur wenige Veröffentlichungen, in denen die Autoren auf die große Bedeutung der Leukocytose im präleukämischen Stadium und ihre Abgrenzung zu reaktiven Prozessen aufmerksam gemacht haben. Wir können im einzelnen folgende Arten der Leukocytose theoretisch voneinander abgrenzen:

1. Alleinige Leukocytose mit ausgereiften Granulocyten im peripheren Blutbild
2. Leukocytose mit Linksverschiebung
3. Leukocytose mit Basophilie oder/und Eosinophilie
4. Leukocytose im peripheren Blutbild mit gesteigerter Myelopoese im Knochenmarksausstrich

In der Praxis kommen allerdings meist Kombinationsformen vor und eine klare Trennung dieser Grundtypen ist oft nicht möglich. Leukocytosen mit zusätzlich charakteristischen Organveränderungen werden nicht mehr zu der präleukämischen Phase, sondern bereits zu dem Manifestationsstadium der Leukosen gerechnet.

Zu dem Thema der "Leukocytose im präleukämischen Stadium" wurden zwei Fälle aus der hiesigen I. Medizinischen Klinik der Universitätskliniken (Direktor: Prof. Dr. R. Duesberg) geschildert. Wie bereits erwähnt wurde, ist die bei dem ersten Patienten aufgetretene Leukocytose nicht sofort als Zeichen einer chronischen Myelose erkannt worden, sondern man stellte zunächst die Diagnose einer "Leukocytose unbekannter Genese" und empfahl dem Patienten

Kontrolluntersuchungen. Erst retrospektiv und nach weiteren klinischen Untersuchungen gelangte man zu der Auffassung, daß die Erkrankung bereits zu jenem Zeitpunkt der unerklärten Leukocytenvermehrung bestanden haben mußte. Dieser ersten Beobachtung war es im wesentlichen zu verdanken, daß man frühzeitig bei dem zweiten Patienten ebenfalls die Diagnose einer chronischen Myelose stellte, was durch die weitere Entwicklung des Krankheitsbildes bestätigt werden mußte. Durch die Veröffentlichung dieser beiden Beobachtungen soll deshalb nochmals mit besonderem Nachdruck darauf hingewiesen werden, wie wertvoll ein solcher Befund für die Früherfassung einer chronischen Myelose ist, um daraus die entsprechenden Konsequenzen für die weitere Beobachtung und Behandlung des Patienten zu ziehen.

Zum gleichen Thema wurden in dem medizinischen Schrifttum (genaue Angaben vergl. Literaturverzeichnis) folgende Berichte gefunden und sind in dieser Arbeit wiedergegeben:

- 1) "Beobachtungen über das frühe (präsplenomegalische) Stadium der chronischen Myelose" von C.Dudea, P.Pitea, E.Macavei
- 2) "Zur Frage der myeloischen Reaktion im Kindesalter" und "Beiträge zur Pathogenese der myeloischen Leukämie" von Min-Sen-Li
- 3) "Die frühe Phase der chronischen Leukämie" von M.M.Wintrobe und L.L.Hasenbush
- 4) "Chronisch-myeloische Leukämie nach langjährigem Kontakt mit Benzol" von H.J.Kähler und H.Merker
- 5) "Drei Fälle von chronisch-myeloischer Leukämie hervorgerufen durch Benzol" von J.Bousser und S.Tara
- 6) "Leukämie bei Überlebenden der Atombombenexplosion. II. Beobachtungen über die frühen Phasen der Leukämie" von N.C.Moloney und R.D.Lange (Teil I, 1b, Abschnitt II, 2)

Einzelne der geschilderten Krankheitsverläufe schienen mir in ihrer Symptomatologie nicht so klar zu sein, wie dies die Verf. behaupteten; eine entsprechende Kritik wurde jeweils an die betreffenden Krankengeschichten angeschlossen.

Neben dem Hinweis auf sogenannte unerklärte Leukocytosen sollte noch auf einige Besonderheiten im präleukämischen Stadium aufmerksam gemacht werden, wozu ebenfalls Berichte aus der Literatur herangezogen wurden. Hierbei wurden die Zusammenhänge

zwischen der Leukämie und verschiedenen anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems untersucht, so zum Beispiel bei vorausgegangener Polycythämie, refraktärer Anämie, myeloider Metaplasie, Morbus Biermer oder chronischen Intoxikationen. Die Frage, inwieweit echte causale Beziehungen zwischen den genannten Erkrankungen bestehen, konnte nicht eindeutig beantwortet werden, was durch die fehlende Kenntnis über die Ätiologie der Leukosen verständlich ist. Deshalb soll auch die vorliegende Arbeit ein wenig zu der Aufgabe beitragen, die in der Klinik gemachten vielfältigen Einzelbeobachtungen festzuhalten und zu einem Gesamtbild zu vereinigen, um daraus den größtmöglichen Gewinn zugunsten der Patienten zu ziehen.

Zusammenfassung

Das Thema der vorliegenden Arbeit lautet: "Das präleukämische Stadium bei chronischen Leukämien". An Hand von zwei kasuistischen Mitteilungen sowie sechs weiteren Berichten aus der medizinischen Literatur wurde vor allem darauf hingewiesen, welche große Bedeutung einer Leukocytose im präklinischen Stadium der Leukosen für die richtige und frühzeitige Stellung der Diagnose zukommt. Daneben wurden einige Besonderheiten geschildert, die im präleukämischen Stadium auftreten können, und der Zusammenhang zwischen Leukämien und verschiedenen anderen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems erörtert. Diese Arbeit soll somit auf die vielfältigen Erscheinungen im präklinischen Stadium der Leukämien aufmerksam machen und einige entscheidende Kriterien zur frühzeitigen Erkennung des vorliegenden Krankheitsbildes herausstellen, was für die weitere Behandlung des Patienten von Bedeutung ist.

I

Literaturverzeichnis

Zu Teil I

I. Hand-und Lehrbücher

- 1)Handbuch der Inneren Medizin
von HEILMEYER/BEGEMANN
Band II Blut und Blutkrankheiten
4.Auflage, Springer-Verlag 1951
- 2)Handbuch der gesamten Hämatologie
von HEILMEYER/HITTMAIR
Band IV Spezielle Hämatologie, Teil 2
Verlag Urban & Schwarzenberg 1963
- 3)Klinische Hämatologie
von FLEISCHHACKER
Verlag Wilhelm Maudrich, Wien 1947
- 4)International Series of Monographs on Pure and
Applied Biologie
Vol.11:Oncogenic Viruses - Chapter 7:Mouse Leukemia
by Ludwik GROSS
Pergamon Press, New York 1961
- 5)Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
von KUSCHINSKY/LÜLLMANN
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
- 6)Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
von KUSCHINSKY
3.Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1963

II. Zeitschriften

- 1)Kongr.-Zbl.ges.inn.Med.

Band 1- 71	Jahrgang 1912-1933
104	1940
106-108	1940-1941
109	1942
113-115	1942
118-263	1948-1964 (Sept.)

II

Literaturverzeichnis (Forts.)

- 2) Bomchil, G., Musso, A., Lida, E.: Estados Preleucemicos.
Medicina 17/2, 67-70; 1957
- 3) Bousser, J., Albahary, C., Tara, S.: Aspects atypiques des
hémopathies benzoliques. Gaz. méd. port. 5, 385-395; 1952
- 4) Bousser, J., D. Christol, G. Outzekovsky: Le début de la leucose
myéloide chronique. Nouv. Rev. franc. Hémat. 2, 358-369; 1962
- 5) Codvelle, F., Sohler, R.: Syndrome ganglio-splénique insidieux
avec hyperleucocytose et lymphocytose spontanément curable.
Presse méd. 40, 776-779; 1932 I
- 6) Del Cañizo, A., Morató Cárdenas, P.: Contribución al Estudio
de las Leucemias. Arch. cardiol. hemat., Madrid 3/2, 33-45; 1922
- 7) Delcourt, A. et R.: Réaction leucémoïde à étiologie indéter-
minée - Considérations diagnostiques et thérapeutiques.
Acta clin. belg. 7, 573-579; 1952
- 8) Downey, H., Noble, J. F., Major, S. G.: Leukemoid Blood Pictures
of the Myeloid Type. Folia haemat. 41, 493-511; 1930
- 9) Friederici, L.: Histochemische Methoden in der Hämatologie.
Klin. Wschr. 33, 1020-1026; 1955
- 10) Gattner, H.: Blutschäden durch Treibstoffe und Abgase.
Münch. med. Wschr. 105/22, 1160-1168; 1963
- 11) Georgii, A.: Über die ätiologischen Faktoren der Leukämien.
Münch. med. Wschr. 106/8, 325-329; 1964
- 12) Giovanni, Zanotto: Pratiche considerazioni su alcuni casi
di leucemie ad inizio sintomatologico puramente ed esclu-
sivamente gastrico. Haematologica 22, 25-32; 1940
- 13) Korinthenberg, I.: Chronische Myelose der Haut mit bisher
ausschließlicher Krankheitsmanifestation im Gesichtsbe-
reich. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 33, 372-379; 1962
- 14) Kristenson, A.: Fall av akut leukos, beroende pa benzolför-
giftning. Svenska Läk.-Tidn. 1952, 844-849
- 15) Laacke, S.: Bericht über 10 Fälle von sogenannter lymph-
tischer Pseudoleukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 107, 357-374; 1912
- 16) Löhr, G. W., Waller, H. D.: Enzymverteilungsmuster und Energie-
stoffwechsel normaler und leukämischer weißer Blutzellen
des Menschen. Dtsch. med. Wschr. 89/4, 171-180; 1964

III

Literaturverzeichnis (Forts.)

- 17) Mas y Magro, F.: Las Leucemias Mieloides en Latencia y su Diagnóstico por el Método de Peroxidasis. Arch. Med. exp. (Madrid) 22/2, 81-94; 1959
- 18) Merskey, Cl.: Chronic Nonleukemic Myelosis - Report of Six Cases. Arch. int. Med. 84/2, 277-292; 1949
- 19) Moloney, W.C., Lange, R.D.: Leukemia in Atomic Bomb Survivors. II. Observations on Early Phases of Leukemia. Blood 9/2, 663-685; 1954
- 20) Rheingold, J.J., R. Kaufman, E. Adelson, A. Lear: Smoldering Acute Leukemia. New Engl. J. Med. 268, 812-815; 1963
- 21) Rösler, O.A.: Über besondere Leukämiefälle. Folia haemat. 44, 385-394; 1931

Zu Teil III

- 1) Alexander, M.E., Waterbury, M.D.: Observations on a Case of Splenomegalie with Hyperleucocytosis. Necropsy Findings Show the Presence of Myelogenous Leukemia. J. Lab. clin. Med. 9/12, 803-820; 1924
- 2) Bousser, J., Tara, S.: A propos de trois cas de myéloïde chronique provoqués par le benzol. Arch. Mal. prof. 12, 399-404; 1951
- 3) Daniels, L. Polak, v. Buchem, F.S.P.: Über einen Fall von Polycythaemia vera, welche in eine myeloische Leukämie überging. Klin. Wschr. 7, 121-123; 1928
- 4) Dudea, C., Pitea, P., Macavei, E.: Observatii asupra stadiului incipient (presplenomegalic) mielozei cronice. Med. interna (Buc.) 12, 413-418; 1960
- 5) Émile-Weil, M.P.: La leucémie post-benzolique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 48, 193-198; 1932
- 6) Firkin, B., Moore, C.V.: Klinische Manifestation der Leukämie. Amer. J. Med. 28, 764-776; 1960
- 7) Geldermann, Chr. J.: Ein Fall von myeloider Leukämie mit atypischen klinischen Erscheinungen und ungewohntem Verlauf. Ned. T. Geneesk. 1932 II, 1593-1602
- 8) Hörstrup, A.: Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Leukämie und Polycythämie. Folia haemat. 39, 178-195; 1930

IV

Literaturverzeichnis(Forts.)

- 9) Kähler, H. J., Merker, H.: Chronisch-myeloische Leukämie nach langjährigem Kontakt mit Benzol. Dtsch. med. Wschr. 86, 1135-1140; 1961
- 10) Long, R. S., Simmons, E. E., Schenken, J. R.: Myeloid Metaplasia with Terminal Leukemia. Report of a Case. J. Amer. med. Ass. 152, 1619-1622; 1953
- 11) Min-Sen Li: Zur Frage der myeloischen Reaktion im Kindesalter. Z. Kinderheilk. 65, 749-758; 1948
Beiträge zur Pathogenese der myeloischen Leukämie. Z. Kinderheilk. 70, 26-32; 1951
- 12) Müller, F., Spröhnle: Aleukämische Myelose mit Übergang in akute Leukämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 164, 298-303; 1929
- 13) Rösler, O. A.: Über besondere Leukämiefälle. Folia haemat. 44, 385-394; 1931
- 14) Schulz, F. H., Forstmann, W.: Übergang einer perniziösen Anämie in eine myeloische Leukämie. Folia haemat. 73, 14-22; 1956
- 15) Taylor, R. A., Russel: An Unusual Case of Chronic Myeloid Leukemia. Brit. med. J. 4612, 940-941; 1949
- 16) Wintrobe, M. M., Hasenbush, L. L.: The Early Phase of Chronic Leukemia. The Results of Treatment and the Effects of Complicating Infections; a Study of Eighty-Six Adults. Arch. intern. Med. 64, 701-718; 1939
- 17) Merker, H., Heilmeyer, L.: Die alkalische Phosphatase neutrophiler Leukocyten. Dtsch. med. Wschr. 85, 253-258; 1960
- 18) Kongr.-Zbl. ges. inn. Med.; vergl. Teil I, Abs. II, 1

Herrn Prof Dr.med L.Friederici möchte ich an dieser Stelle
sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die mir zu
jeder Zeit gewährte wertvolle Hilfe danken.

Herrn Dr.med.Hiller und Herrn Hattemer danke ich für die freund-
liche Unterstützung bei der Beschaffung meiner Unterlagen.



Lebenslauf

Am 28. August 1940 wurde ich in Mainz/Rhein als zweite Tochter des damaligen Gerichtsassessors Hugo Kumpf und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Hertel, geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Kelsterbach/Main wechselte ich 1951 auf die Frauenlobschule, Neusprachliches und Naturwissenschaftliches Gymnasium für Mädchen, in Mainz über und erhielt hier 1960 das Reifezeugnis. Im Sommersemester 1960 wurde ich als Studentin der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert, wo ich nach 5 Semestern am 31.10.1962 die ärztliche Vorprüfung bestand. Danach studierte ich zwei Semester an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br.; seit dem Wintersemester 1963/64 bin ich wieder an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert und beabsichtige, nach dem Sommersemester 1965 das medizinische Staatsexamen abzulegen.

